

# Personalisierte Medizin – eine Chance für bessere Depressionstherapie

Rotary Club  
12. November 2015



---

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

Genests (trait) + Biomarker (state)



Kausalmechanismus



Zielstruktur



Maßgeschneiderte Therapie



## Personalisierte Medizin – für den individuellen Patienten die bestmögliche Therapie finden III

Vorurteile:

### A. Herstellung zu teuer (Pharmaindustrie)

Richtig ist: 85% aller heutigen Entwicklungskosten entfallen auf klinische Studien, die aufgrund der Unspezifität sehr groß sein müssen.

Die Personalisierte Medizin benötigt für den Wirknachweis sehr viel kleinere Patientenzahlen, ihre Entwicklungskosten sind wesentlich niedriger

### B. „Biologistische“ Einseitigkeit (Ethikrat)

Richtig ist: Personalisierte Medizin negiert nicht die sozialen und psychologischen Aspekte einer Krankheit. Der Krankheitsmechanismus ereignet sich in Zellverbänden des Körpers und wird durch umfassende Biosignatur abgebildet. In Zellverbänden werden Medikamente, Psychotherapie und Sozialmedizin wirksam



**Die Leib-Seele Dichotomie ist überwunden**

Biomarker vs. Psychomarker vs. Soziomarker → bringt nichts



## Personalisierte Medizin – für den individuellen Patienten die bestmögliche Therapie finden IV

### C. Solidaritätsgefährdend (GKVen)

Richtig ist: Die Bewältigung, individuell nicht vorhersehbarer Risiken Einzelner durch die Solidargemeinschaft, bleibt ungefährdet

aber auch:

SGB V: „Die Gesundheit der Versicherten erhalten, wiederherzustellen, oder Ihren Gesundheitszustand zu bessern“

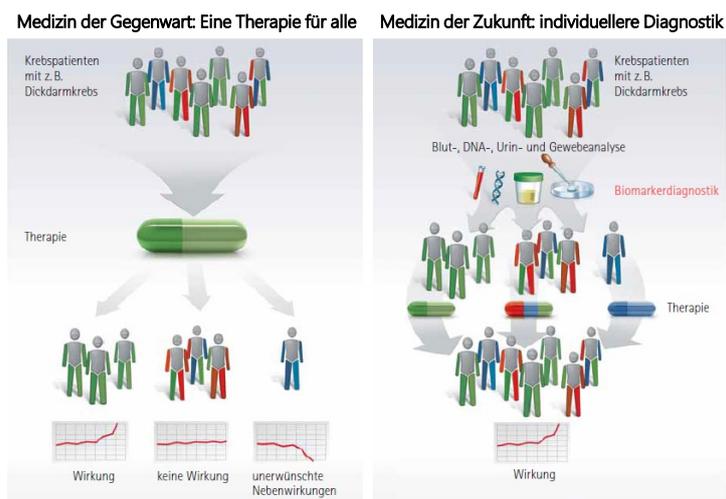
und:

SGB V: „Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie müssen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten“

▶ **Gentests und Biomarker haben gegenüber den etablierten Methoden erheblichen Zusatznutzen und sind wirtschaftlich**



## Zukunft: Labordiagnostik lenkt Krebstherapie



## Die personalisierte Medizin hat die Onkologie grundlegend verändert – sie ist bereits Realität

Wirkstoffe vor deren Anwendung in Deutschland ein Gentest vorgeschrieben ist:

Onkologie		WIRKSAMKEIT
Lungenkrebs	4	(z.B. Afatinib; Ceritinib; Crizotinib)
Brustkrebs	11	(z.B. Lapatinib; Pertuzumab; Trastuzumab)
Leukämie	7	(z.B. Bosutinib; Ponatinib; Ibrutinib; Imatinib)
Melanom	3	(z.B. Dabrafenib; Trametinib)
Darmkrebs	2	(z.B. Cetuximab; Panitumumab)



## Personalisierte Medizin hat große Bedeutung bei der Vorhersage von Nebenwirkungen

Bei folgenden Medikamenten sind Gentests vorgeschrieben oder empfohlen, um Nebenwirkungen zu vermeiden:

### Neurologie:

Multiple Sklerose	Natalizumab (Anti-JCV-Antikörper)
Epilepsie	Carbamazepin (HLA-B* 1502-Allel bei Asiaten)
-----	
HIV – Infektion	Abacavir (HLA-B* 5701-Allel)
-----	

### Generell:

Cytochrom P450 Isoenzyme zur Identifikation von High- und Low-Metabolizern.

Bei „High-Metabolizern“ wird die erforderliche Wirkstoffkonzentration nicht erreicht. Bei „Low-Metabolizern“ werden bei empfohlener Dosis zu hohe Konzentrationen zu Nebenwirkungen führen





Die Behandlung der Depression mit Antidepressiva ist ein Modellfall für das große Potential der personalisierten Arzneimittelversorgung

## Lebenszeitprävalenz von Depression und Angsterkrankungen

Lebenszeitprävalenz in %

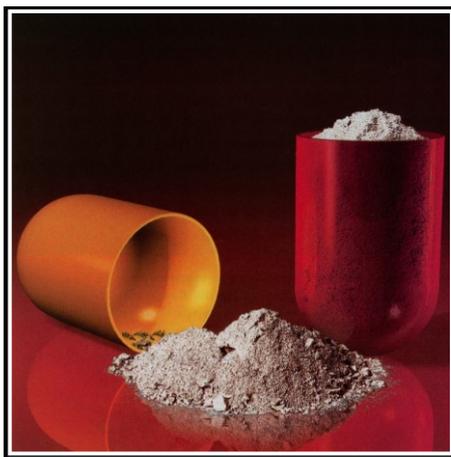
	Europa		USA		Japan	
	MW	Bereich	MW	Bereich	MW	Bereich
<b>Affektive Störung</b>						
Alle	16,3	14.0-18.6	20,8	20.2-21.4	5,6	4.1-7.6
Depression	13,2	7.8-21.0	17,7	16.6-19.2	4,2	2.9-6.6
Dysthymie	4,1	3.7-4.5	2,5	2.2-2.8	1,4	-
Bipolare Störung	2,3	0.2-6.0	4,2	3.9-4.4	0,4	0.1-0.7
<b>Angsterkrankungen</b>						
Alle	19,1	13.6-22.5	24,6	15.2-33.7	4,7	1.8-6.9
Panikstörung	3,8	2.1-4.7	3,4	1.7-5.2	0,5	-
Agoraphobie	3,3	0.7-5.1	3,1	1.4-5.3	0,4	-
Sozialphobie	6,7	2.0-16.0	9,7	2.5-13.0	1,2	-
Spezifische Phobie	9,1	7.2-13.3	11,3	7.4-13.8	3,7	-
Generalisierte Angststörung	3,1	0.1-6.9	5,7	5.1-6.2	1,4	-
Zwangsstörung	2,1	0.5-3.0	2,2	1.6-2.7	1,7	-
Posttraumatische Belastungsstörung	1,9	1.7-2.1	8,5	6.8-11.7	1,3	-

## Depression

- Wird zur größten sozioökonomischen Belastung in Industrieländern
- Ist ein Risikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes und neurodegenerative Erkrankungen (z.B. Parkinson, Alzheimer)
- Ist eine potentiell tödliche Erkrankung: Jedes Jahr sterben 1 Mio. Menschen an Suizid. In Deutschland sterben alle 2 Stunden 3 Menschen wegen Suizid



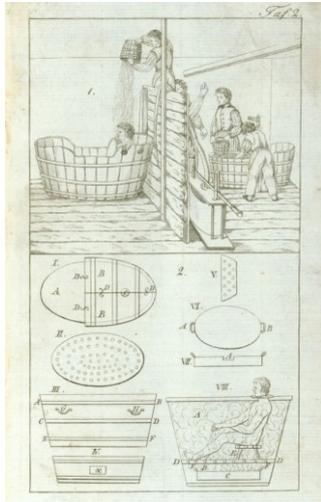
## Antidepressiva sind das Mittel der Wahl zur Depressionsbehandlung



- **Es fällt vielen Patienten schwer zu akzeptieren:**  
Antidepressiva führen bei optimaler Auswahl, Kombination und Dosierung bei 70% der Patienten zur Heilung
- **Aber:**
  - Es dauert **ZU** lange bis sie wirken
  - Sie wirken bei **ZU** wenigen
  - Sie haben **ZU** viele Nebenwirkungen
- **Und:**  
Sie unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus nur gering



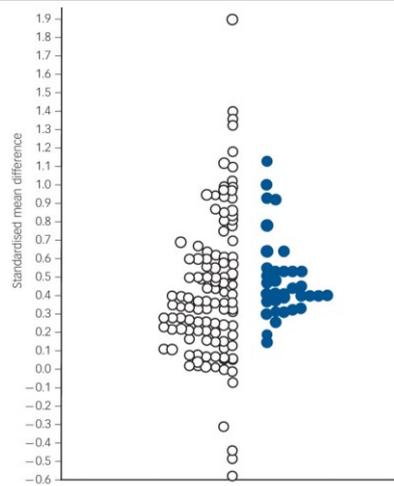
## Physikalische Therapie in "Irrenanstalten" im 19. Jahrhundert



## Effektstärke von Psychopharmaka im Vergleich zu anderen Medikamenten

Die Effektstärken unterscheiden sich nicht

aber:  
Absolute Responderdifferenz aktive Substanz versus Placebo: nur 10-15%



- Medikamente aller medizinischer Fachrichtungen außer Psychopharmaka
- Psychopharmaka
- 94 Metaanalysen
- 48 Medikamente für 20 medizinische Erkrankungen
- 16 Medikamente für 8 psychiatrische Erkrankungen

Leucht et al., 2011



## Rückzug der Pharmaindustrie von der Depressionsforschung

- Zunehmende Akzeptanz psychischer Erkrankungen
  - **Marktwachstum**
- Medikamentenverschreibungen nehmen stark zu, aber
  - **Umsatzerlöse sinken**
  - **Marktsättigung mit Generika**
- Hohe Investitionen in öffentliche und private Forschung haben keine besseren Medikamente hervorgebracht
  - **Falsche Entdeckungs- und Entwicklungsstrategien**
- Die Folge: Die Entwicklungs-Pipelines sind fast leer.  
Große Innovationen sind nicht absehbar
- **Die Lösung:** Eine präzise, auf die Patientengruppe mit gemeinsamem Krankheitsmechanismus orientierte Medikamentenforschung

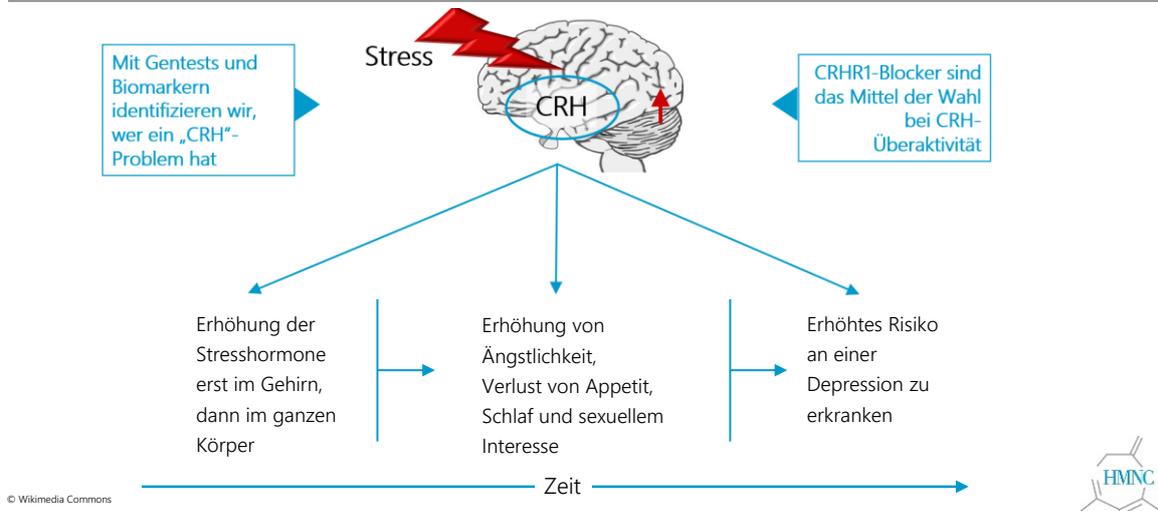


## Hemmnisse für Innovation in der Antidepressivaforschung

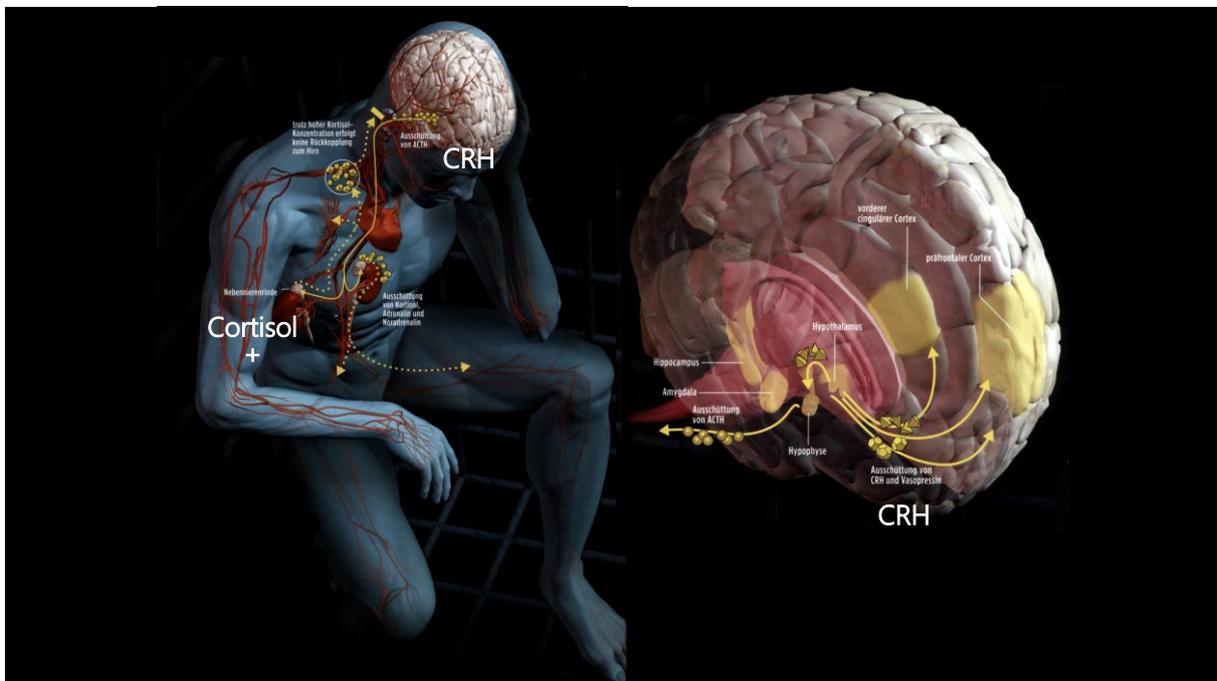
- **Der wirtschaftliche Erfolg:**  
2005 war der Gesamtumsatz von Antidepressiva etwa 20 Milliarden Euro. Das hat Risikoscheu hervorgerufen
  - **Blockbuster**
- **Der diagnostische Ansatz:**  
Diagnosen nur auf verbal kommunizierte Information gestützt.  
Diagnosen enthalten keine neurobiologischen Daten
  - **Diagnosen sind unspezifisch**
- **Der therapeutische Ansatz:**  
Depression als kollektive Normabweichung  
Baseballmützen-Strategie: „one-size-fits-all“
  - **Blockbuster sind unspezifisch**



**Stress erhöht die Freisetzung von CRH aus Nervenzellen, die uns "fit" zum bewältigen der bedrohlichen Situation machen**

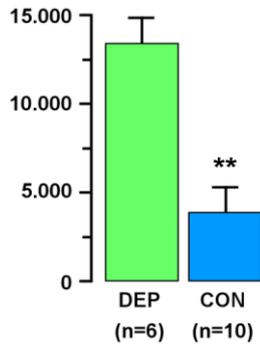


© Wikimedia Commons



## Corticotropin freisetzendes Hormon (CRH) ist in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Depression erhöht

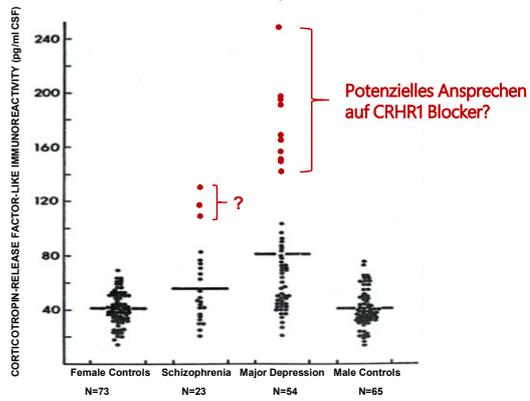
Gesamtzahl der CRH Neuronen



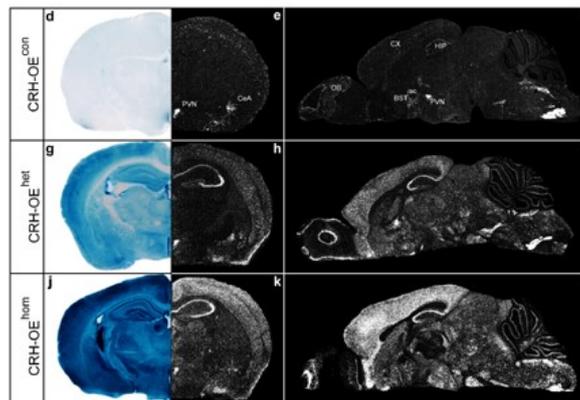
\*\*p = 0.01 ; mean ± SEM

Raadtsheer, Purba, Heuser, Nemeroff (1990ies)

CRH-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Depression



## Durch Gentechnologie wird im Mausgenom das depressionsauslösende CRH überaktiviert



▶ Die CRH Überexpression ist auf das zentrale Nervensystem beschränkt

Lu et al., Mol Psych 2009



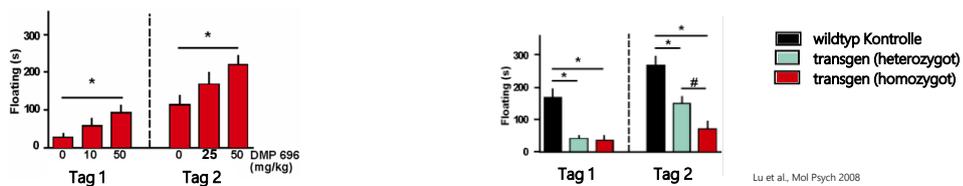
## Das Verhalten CRH-überexprimierender Mäuse wird durch einen CRH-Rezeptorblocker (CRHR1) normalisiert

Verhaltensexperiment zur Testung antidepressiver Wirkung



© Max-Planck-Institut f. Psychiatrie

Behandlung mit dem CRHR1 Antagonisten DMP 696

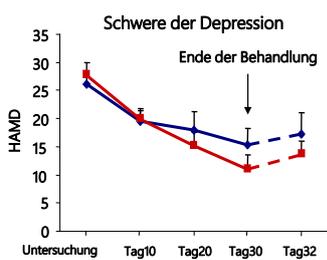


Lu et al., Mol Psych 2008

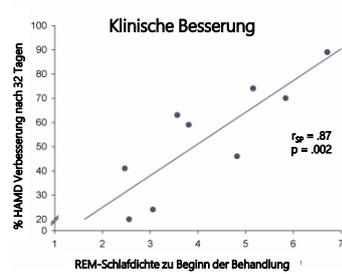
▶ CRH-überexprimierende Mäuse als Testmodelle für Medikamente die auf CRH gerichtet sind



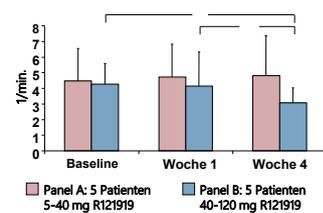
## CRH-induzierter REM-Schlaf ("Traumschlaf") korreliert mit klinischer Besserung



CRHR1 Antagonist verbessert depressive Symptomatik  
Zobel et al., JPR (2000)



Therapie mit CRH Rezeptorblocker bei Depression



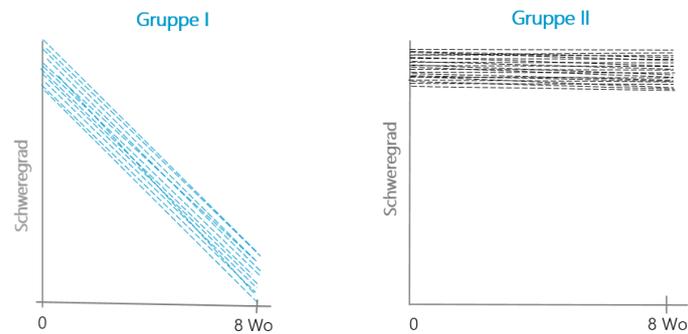
CRHR1 Antagonist reduziert REM-Schlaf?

▶ Traumschlaf – Ein Biomarker für zu hohe CRH-Konzentration im Gehirn?

Holsboer and Ising, Annu. Rev. Psych 2010



## Stratifizierung mit Gentests und Biomarkern hilft die personalisierte Medizin in der Depressionstherapie zu etablieren



- ▶ Genomweite DNA-Analysen erlauben die beiden Gruppen zu differenzieren. Vorhersage gelingt mit Sensitivität und Spezifität zwischen 75 und 80%



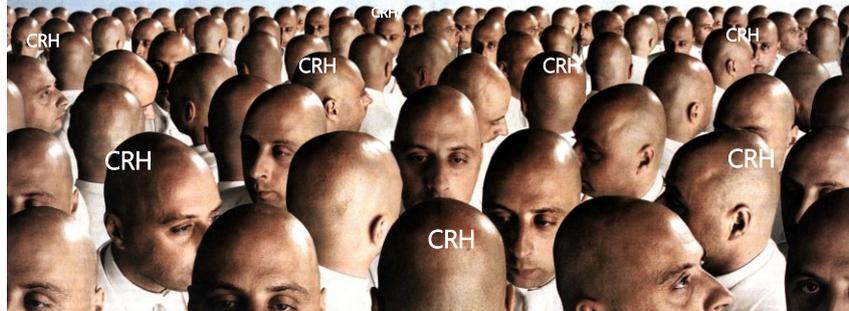
## CRHR1-Antagonisten: Die neue Strategie

- Abkehr von der "Blockbuster"-Philosophie: "One size fits all"
- Beschränkung auf Patienten, bei denen Veränderungen des CRH/CRHR1 Signalwegs krankheitsverursachend sind
- Anreicherungskonzept:
  - Genetische Charakteristika helfen diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen im Erkrankungsfall CRH erhöht ist (trait)
  - Schlaf-EEG-Messungen zeigen erhöhte CRH → CRHR1 Signalintensität an (state)



Je spezifischer man interveniert, desto mehr muss man von dem Patienten wissen

Frage: Können wir Patienten mit erhöhtem CRH durch Biomarker und Gentests identifizieren?



▶ Ja das können wir!

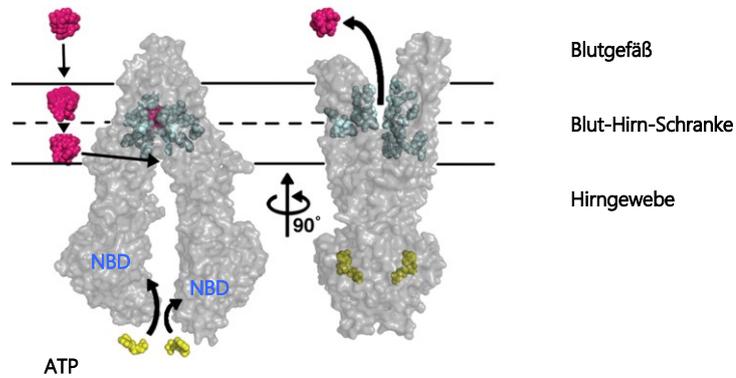


Personalisierte Depressionstherapie ist keine „Zukunftsmusik“,  
es gibt sie schon

▶ Die Zukunft der personalisierten Depressionstherapie  
hat begonnen



Die Struktur des P-Glycoproteins zeigt die molekulare Grundlage der Schutzfunktion, die den Transport von Medikamenten bestimmt

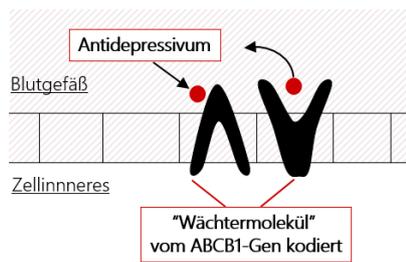


▶ P-Glycoprotein kodiert durch ABCB1

Allen et al., Science, 2009

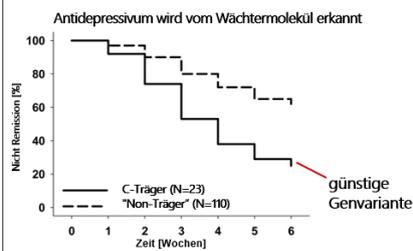


Genetisch festgelegte Effizienz der "Wächtermoleküle" bestimmt die klinische Wirkung von Antidepressiva



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



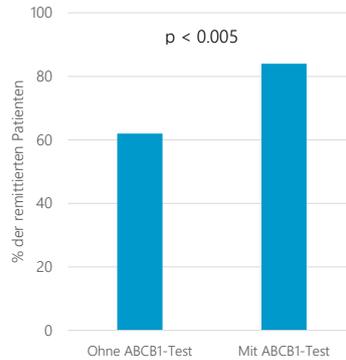
## ABCB1-Test basierte Antidepressivabehandlung ist der erste Schritt zur individualisierten Depressionstherapie – Vorteile für Patienten und Ärzte

### SCHNELLER RICHTIG

#### Vorteile für Patienten und Ärzte

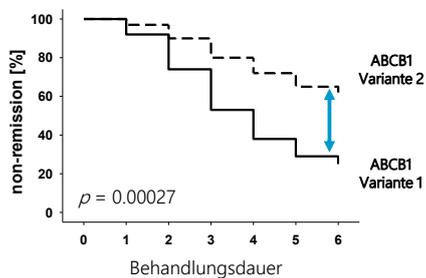
- Bessere Voraussage, ob das Medikament wirken wird
- Schnellerer Wirkungseintritt
- Höhere Remissionsraten und dadurch weniger Rezidive
- Sehr gute Effektstärke:  
OR: (SNP 1) 4.59; (SNP 2) 2.74

#### Remissionsrate für ABCB1-getestete und nicht-getestete Patienten

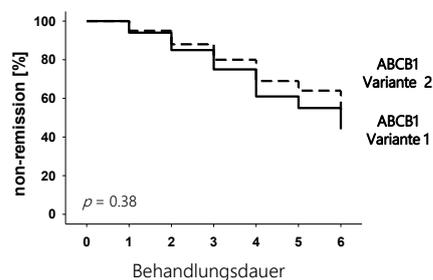


## ABCB1-Testung ermöglicht raschen Wirkungseintritt und Remission

#### Behandlung mit Antidepressiva die P-gp Substrate sind



#### Behandlung mit Antidepressiva die nicht P-gp Substrate sind



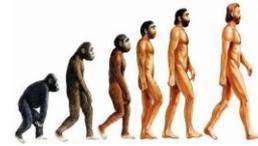
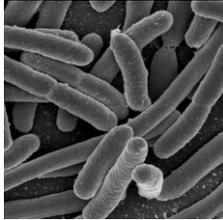
► Durch ABCB1-Test "schneller richtig"



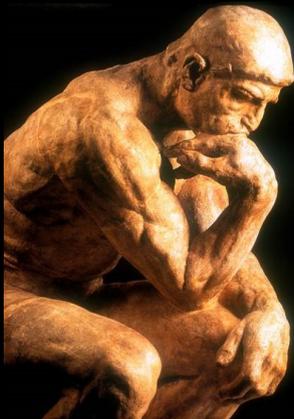
## Das DNA → Protein Dogma

„What is true of E. coli is also true of elephant“ ... and human,

Jacques Monod (1975)



So einfach ist es (leider) nicht



"Ich habe zu 98,5% die gleichen Gene wie der Affel!"



"Ich habe zu 98,5% die gleichen Gene wie der Mensch!"



Seeanemone hat fast so viele Gene wie Mensch und Affe

Die Genomgröße hängt nicht mit der Komplexität eines Organismus zusammen



Quastenflosser



Lungenfisch

**Anzahl der Basenpaare**

3 Milliarden BP

100 Milliarden BP

### Depression bei Tieren?



- In der Depressionsforschung sind wir mit heutigen Tiermodellen an Grenzen gestoßen
- Wir können einzelne Symptome (Angst, Schlaf) aber nicht die Krankheit abbilden



Die Unterschiede in Größe und Komplexität der Gehirne verschiedener Säugetiere ist enorm

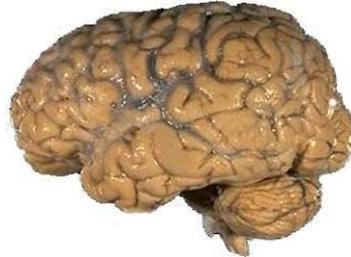
**Maus**

0,4 g, 70 Millionen Neuronen



**Mensch**

1500 g, 90 Milliarden Neuronen

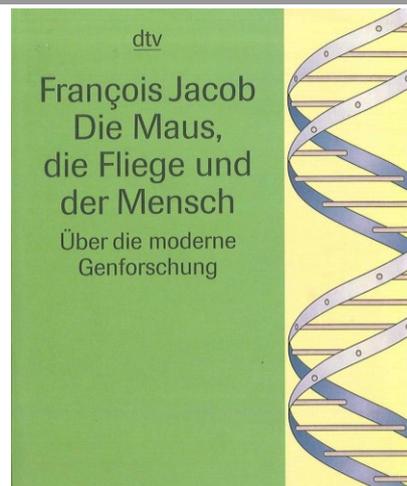


Humanes Hirn und Maushirn: > 1000- facher Unterschied



Depression bei Tieren?

„Die Forschung  
ist die Kunst des  
Lösbaren“



## Das Max Planck - Dogma



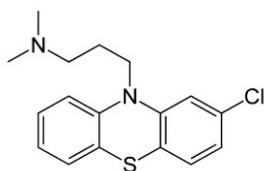
Dem Anwenden  
muss das Erkennen  
vorausgehen

Max Planck

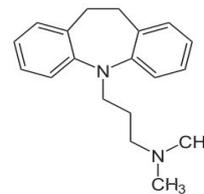
So einfach ist es (leider auch) nicht!



## Imipramin – unerwarteter Erfolg einer „Nachahmer“ - Substanz



Chlorpromazin



Imipramin



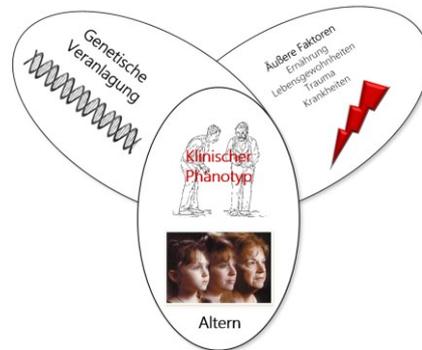
Roland Kuhn (\*1912 - †2005)



Jules Angst (\*1926)



Unser Gehirn reagiert empfindlich auf äußere Einflüsse, die lebenslang erhalten bleiben können

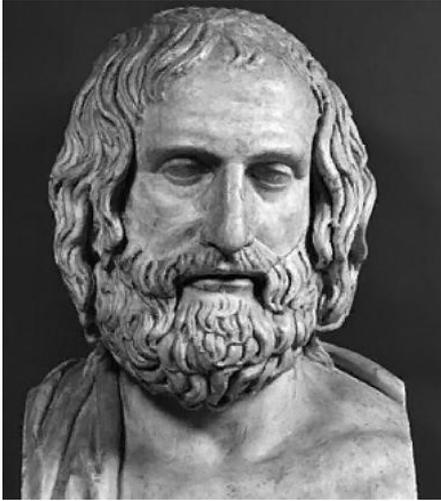


## Die DNA ist kein ruhiger Ort – Unser Hirn ein genetisches Mosaik?

- Nicht jede Körperzelle hat exakt das gleiche Erbmateriale
- Das Genom des Menschen ist nicht stabil – Durch Verschiebungen, Verluste oder Vervielfachungen entstehen in Zellverbänden Mosaik, die nicht im gesamten Gewebe gleich sind
- In peripheren Zellen gefundene Genvarianten sind nicht auf Nervenzellen des Gehirns übertragbar

► Findet man in peripheren Zellen Genvarianten, müssen Schlussfolgerungen auf die Hirnfunktion am Menschen validiert werden





## Der Mensch ist das Maß aller Dinge

Protagoras (490-411 B.C.)



**Vielen Dank für Ihr Interesse!**

Florian Holsboer

