



**10. ZÜRCHER
GESUNDHEITSTAGE
PROGRAMM**
7. + 8. APRIL 2016, UTOKULM UETLIBERG



Personalisierte Depressionstherapie – Die Zukunft hat begonnen

10. Zürcher Gesundheitstage der Ärztesgesellschaft des
Kantons Zürich

Professor F. Holsboer, 8. April 2016



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



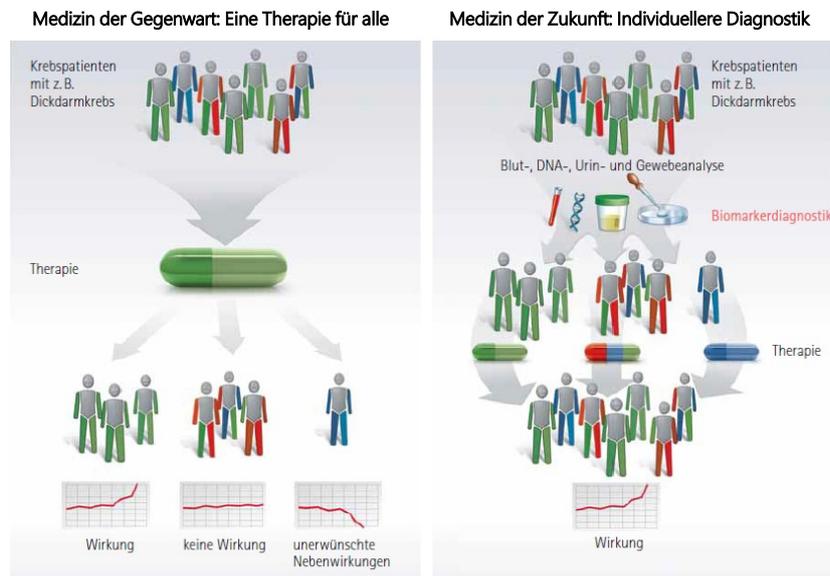
Zielstruktur



Maßgeschneiderte Therapie



Zukunft: Labordiagnostik lenkt Krebstherapie



Der Naturwissenschaftler als Seelenforscher I

- Der Mensch ist ein „kompliziertes Subjekt“ und „die Seele ist ein weites Land“ befindet die Hauptperson in Arthur Schnitzlers Tragikomödie (1911).
- Ererbtes, Erworbenes, Kulturelles durchdringen sich in einer Weise die wir wohl nie verstehen werden, daher stellt Edward Pugh in seinem Buch „The Biological Origin of Human Values“ (1973) lakonisch fest:

*„If the brain were so simple that we could understand it,
we would be so simple that we couldn't“.*

- Wie wollen wir denn dieses „weite Land“ mit dem Kompass der modernen Naturwissenschaft erkunden?



Der Naturwissenschaftler als Seelenforscher II

- In unserem Gehirn sind etwa hundert Milliarden Nervenzellen, die mit bis zu zehntausend Synapsen (Nervenendigungen und ein winziger sie trennender Spalt) mit anderen Nervenzellen verknüpft sind.
 - Über Synapsen hinweg erfolgt eine chemische Zwiesprache, durch die bis ins Unendliche reichende Wechselwirkungen möglich werden.
 - Die Balance dieser Wechselwirkungen wird durch erbliche (genetische) und erworbene (epigenetische) Faktoren bestimmt.
 - Diese Faktoren sind nicht konstant: Gene können mutieren, epigenetische Modifikationen entstehen lebenslang und verändern Genaktivitäten.
- ▶ Diese Netzwerke umfassend bis ins Detail zu verstehen wird nicht gelingen

ABER: Krankheitsverursachende Teilaspekte sind der naturwissenschaftlichen Methodik zugänglich



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

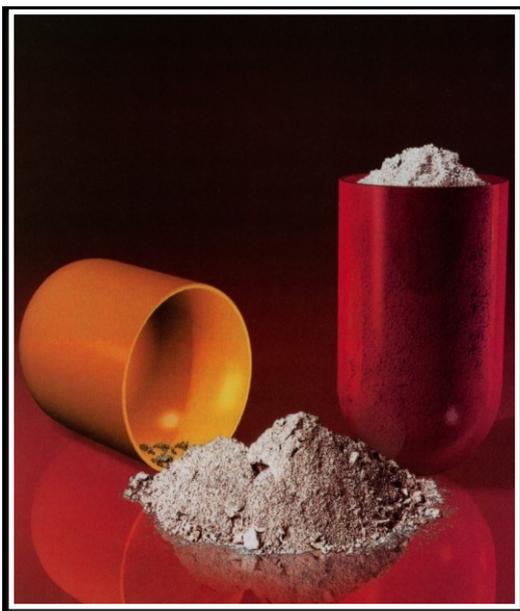
Depression

- Wird zur größten sozioökonomischen Belastung in Industrieländern
- Ist ein Risikofaktor für Herz-Kreislauferkrankungen, 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



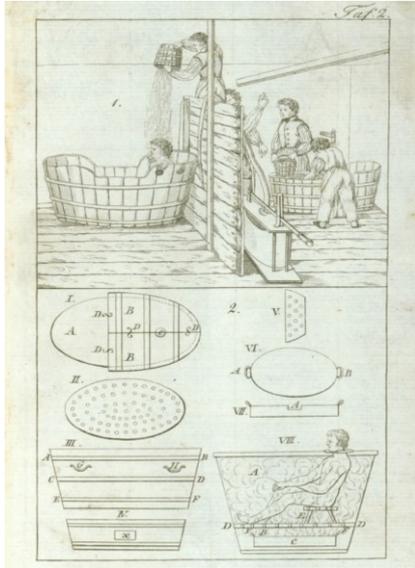
Antidepressiva sind das Mittel der Wahl zur Depressionsbehandlung



- **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

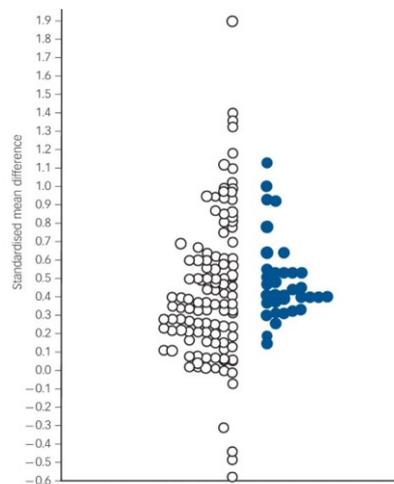


Effektstärke von Psychopharmaka im Vergleich zu anderen Medikamenten

▶ 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

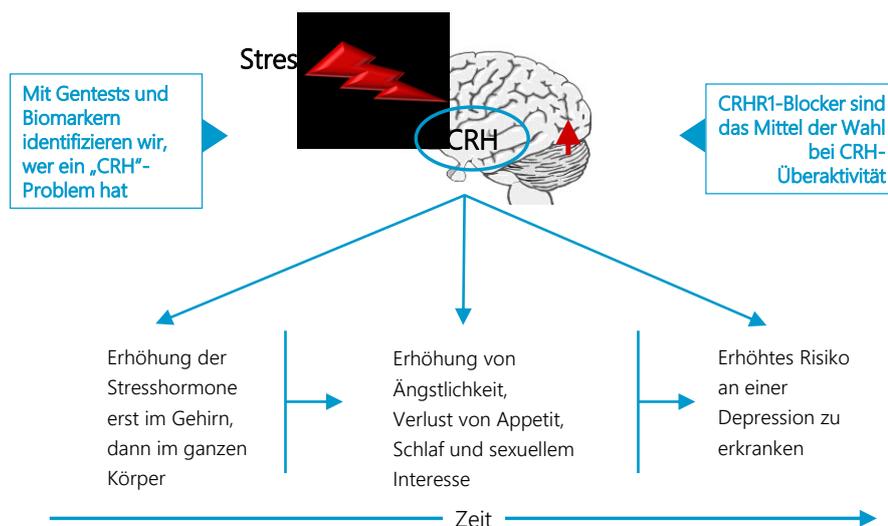


Hemmnisse für Innovation in der Antidepressivaforschung

- **Der wirtschaftliche Erfolg:**
2005 war der Gesamtumsatz von Antidepressiva etwa 20 Milliarden Euro pro Jahr.
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**

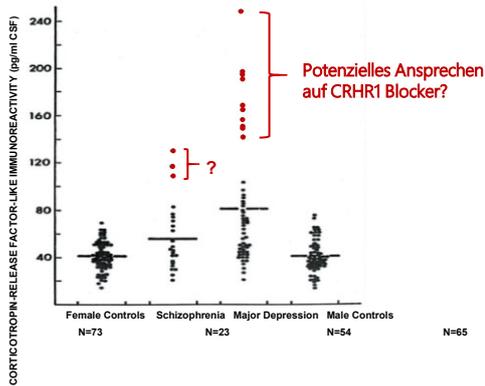


Stress erhöht die Freisetzung von CRH aus Nervenzellen, die uns "fit" zum bewältigen der bedrohlichen Situation machen



Die klinische Diagnose offenbart nicht, bei wem CRH die Krankheit verursacht

CRH-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Depression



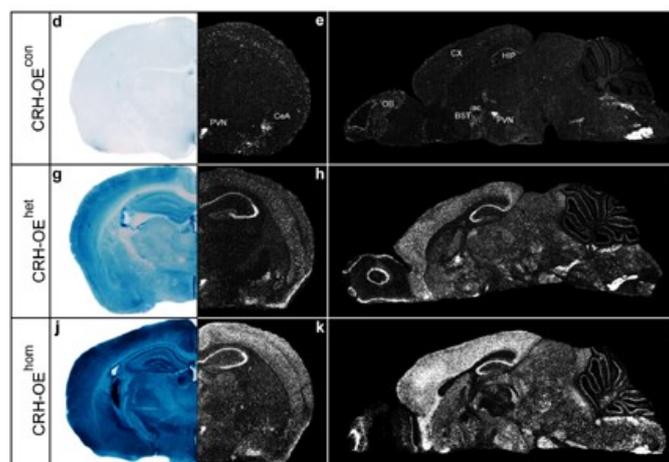
- Ein CRH-Blocker wird nur bei denjenigen Patienten wirken, die im Gehirn zuviel CRH produzieren
- Diese Patienten werden durch die heutigen Diagnosen nicht identifiziert
- Forschungsansatz: Verwendung eines Tiermodells

aber:

Nicht die Depression, sondern der Verhaltenseffekt eines Moleküls wird studiert



Durch Gentechnologie wird im Mausgenom das depressionsauslösende CRH überaktiviert



▶ Die CRH Überexpression ist auf das zentrale Nervensystem beschränkt

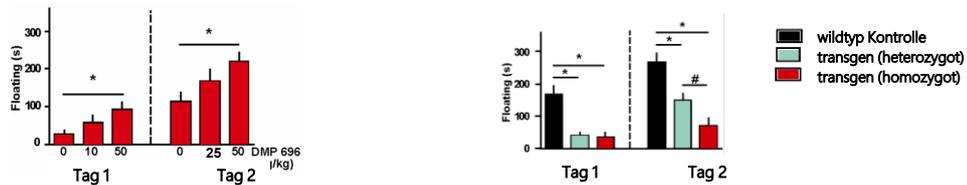


Das Verhalten CRH-überexprimierender Mäuse wird durch einen CRH-Rezeptorblocker (CRHR1) normalisiert

Verhaltensexperiment zur Testung antidepressiver Wirkung



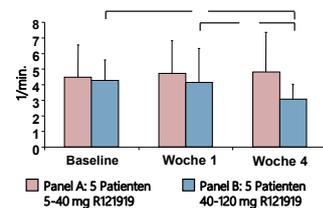
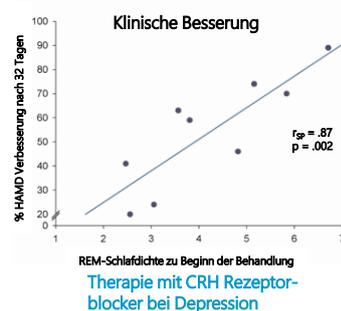
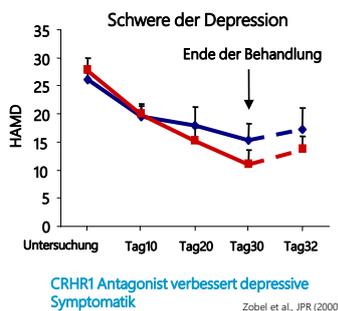
Behandlung mit dem CRHR1 Antagonisten DMP 696



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



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



CRHR1 Antagonist reduziert REM-Schlaf

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



Eine auf Genomanalyse gestützte Labordiagnostik sagt das Therapieergebnis voraus

HMNC hat die DNA-Proben einer großen kontrollierten Therapiestudie (Ph II b) analysiert und gezeigt, dass auf Genombasis eine Voraussage des Therapieergebnisses bei Anwendung eines CRHR1-Blockers möglich ist

PROTECTED DATA



Bei positivem CRH-Test ist ein CRHR1-Blocker das Mittel der Wahl

PROTECTED DATA

- ▶ Bei Patienten die im CRH-Test positiv waren, ist das Therapieergebnis (klinische Besserung; Nebenwirkungen) mit CRHR1-Blocker besser als mit Standard-Antidepressivum



Prädiktiver Wert des CRH-Genests für die Behandlung mit CRHR1-Antagonisten

	CRHR1-Antagonist	Standard Antidepressivum
Kein Zufallsereignis:	$p = 2.7 \times 10^{-5}$	$p = 0.6$
	Sensitivität: 78%	50%
	Spezifität: 73%	43%

- ▶ Mithilfe des CRH-Genests gelingt die Stratifizierung einer Patientenpopulation in solche die gut und solche die nicht gut auf einen CRHR1-Blocker ansprechen



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)

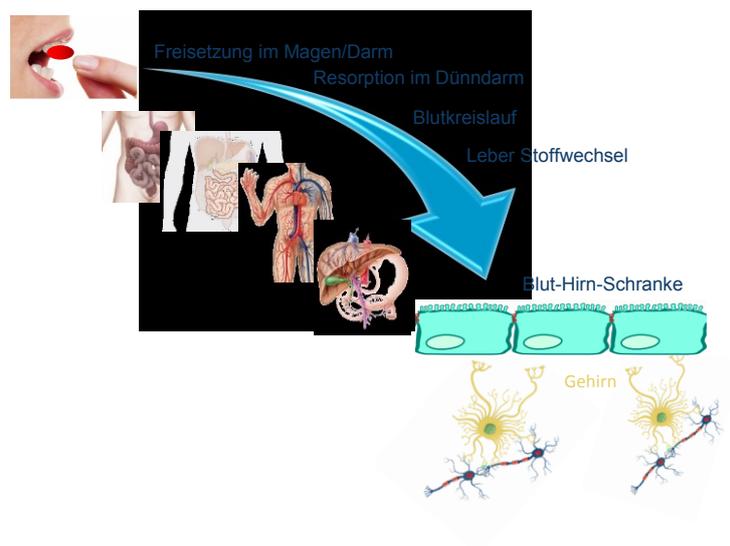


Personalisierte Depressionstherapie ist keine „Zukunftsmusik“,
es gibt sie schon

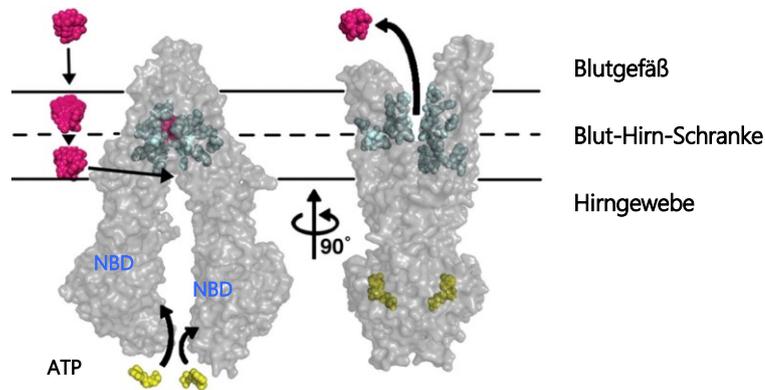
- ▶ Die Zukunft der personalisierten Depressionstherapie hat begonnen



Antidepressiva: Eine langer Weg bis zum Wirkort



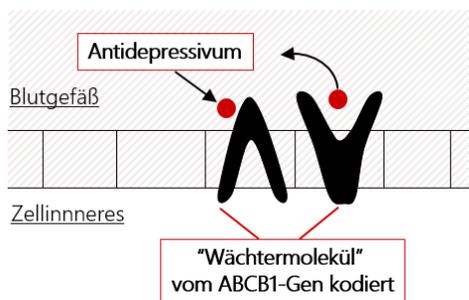
Die Struktur des P-Glykoproteins zeigt die molekulare Grundlage der Schutzfunktion, die den Transport von Medikamenten bestimmt



► P-Glykoprotein kodiert durch ABCB1

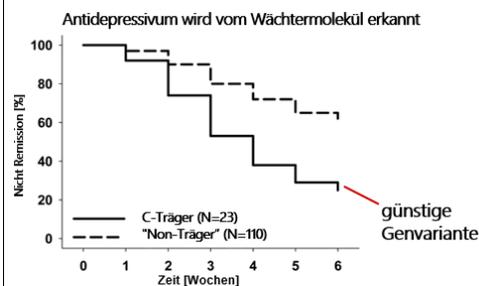


Genetisch festgelegte Effizienz der "Wächtermoleküle" bestimmt die klinische Wirkung von Antidepressiva



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



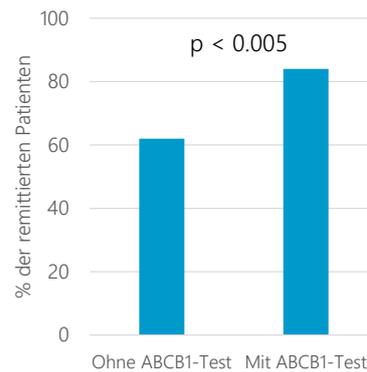
ABCB1-Test basierte Antidepressivabehandlung – Vorteile für Patienten und Ärzte

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



Wissenschaftliche Studien bestätigen den Zusammenhang von ABCB1 Genvarianten mit antidepressivem Behandlungserfolg

META-ANALYSE

- Zahlreiche weitere Studien untersuchten den Zusammenhang von ABCB1-Genvarianten und Behandlungserfolg mit Antidepressiva
- Meta-Analyse über 16 unabhängige Studien über insg. 2695 Patienten **bestätigt Zusammenhang von ABCB1 Genvarianten und antidepressivem Behandlungserfolg** bei stationären depressiven Patienten (Breitenstein et al., 2015)

Zusammenhang von <i>ABCB1</i> Genvariante mit Therapieansprechen auf Antidepressiva (P-gp Substrate)	N	P- Wert
--	---	---------

Über alle Studien hinweg	2037	0.035*
--------------------------	------	--------

Bei stationären Patienten	485	1.5x10 ^{-05**}
---------------------------	-----	-------------------------

p < 0.05*

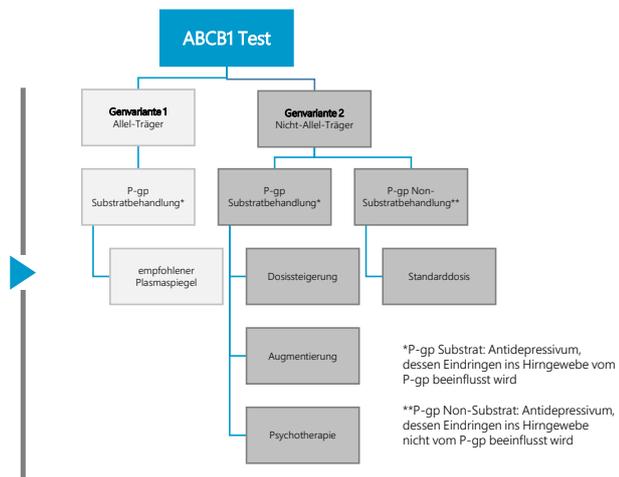
p < 0.0017**



Empfohlener Behandlungsalgorithmus basierend auf ABCB1-Testergebnis

ABCB1 GENOTYPIERUNG

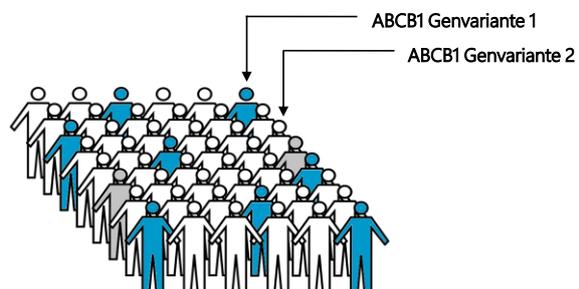
- Hat der Test zum Ergebnis, dass eine Person Träger der **Genvariante 1** ist, so wird sie auf das verabreichte Antidepressivum gut ansprechen, wenn
 - das Medikament ist ein Substrat des P-gp,
 - der empfohlene Plasmaspiegelbereich nicht überschritten wird
- Bei denjenigen Patienten bei denen die **Genvariante 2** vorliegt, empfiehlt sich die Anwendung forcierterer Therapieoptionen



Die ABCB1-geleitete Psychopharmakotherapie ermöglicht eine verbesserte, personalisierte Depressionsbehandlung

VORTEILE FÜR BEHANDELNDE ÄRZTE

- Der ABCB1-Test ermöglicht die individualisierte Patientenbehandlung basierend auf **neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen** (Uhr et al., 2008)
- Patienten, deren Behandlung durch ABCB1-Testempfehlung angepasst wird, haben **höhere Remissionraten** (Breitenstein et al., 2014)
- Der ABCB1-Test erlaubt die Vorhersage unerwünschter Nebenwirkungen und kann somit die **Patienten-Compliance verbessern** (Ray et al., 2015)



Die Anwendung des ABCB1-Tests führt zu Entlastungen des Gesundheitssystems

DIREKTE KOSTENEINSPARUNGEN

- Die stationäre und ambulante **Behandlungsdauer wird verkürzt**
 - durch schnellere Identifikation des richtigen Medikaments
 - durch schnelleres Erreichen der Remission von depressiver Symptomatik
- **Erfolgreiche Behandlungsversuche** und damit verbundene Kosten können **vermieden** werden

INDIREKTE KOSTENEINSPARUNGEN

- Erhöhte Remissionsraten führen zu Rückfallvermeidung, da Non-Remission starker Prädiktor für Rückfall ist (Judd et al; Paykel et al., 1995)
- Erhöhte Remission führt zu Reduktion von Ausfällen aufgrund von Arbeitsunfähigkeit und damit verbundenen Kosten



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)



Der hohe Preis der „Big Science“ – was ist ihr Payback?

- Seit 1965 hat sich weltweit die Anzahl der Wissenschaftler verzehnfacht
- 80-90% aller Wissenschaftler, die je gelebt haben, leben heute
- Jedes Jahrzehnt „produziert“ so viele Wissenschaftler wie die gesamte Menschheitsgeschichte zuvor
- Der Wissenschaftsbetrieb wächst derzeit schneller als die Weltbevölkerung oder die Bruttosozialprodukte
- „Big Science“ verschlingt enorme ökonomische Ressourcen

(Gottfried Schatz, 1936-2015)



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

"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

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

- Nicht jede Körperzelle hat exakt das gleiche Erbmaterial
- 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 immer auf Nervenzellen des Gehirns übertragbar

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



Personalisierte Medizin – Die wahren Herausforderungen

- Durch die Fülle vielfältiger Daten („big data“) entstehen zwar höchst individuelle Biosignaturen, aber:
- Wann beginnt Krankheit? Und was bedeuten Risiko und Gesundheit?

„Die Erforschung der Krankheiten hat so große Fortschritte gemacht, dass es immer schwerer wird, einen Menschen zu finden, der völlig gesund ist“

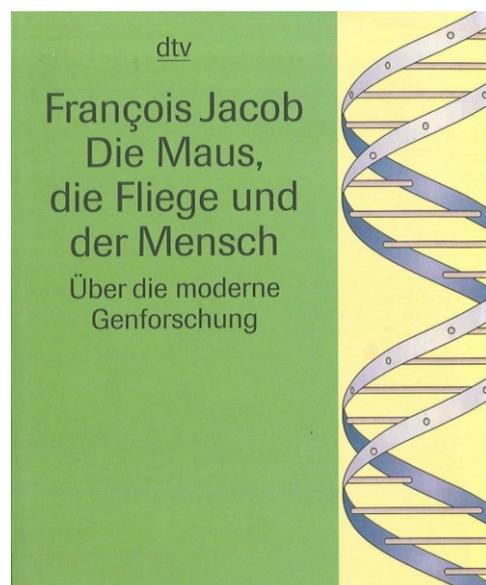
Aldous Huxley, 1932

- ▶ Die epidemiologische Pathologisierung der Gesellschaft trivialisiert schwere Leiden



Depression bei Tieren?

„Die Forschung ist die Kunst des Lösbaren“



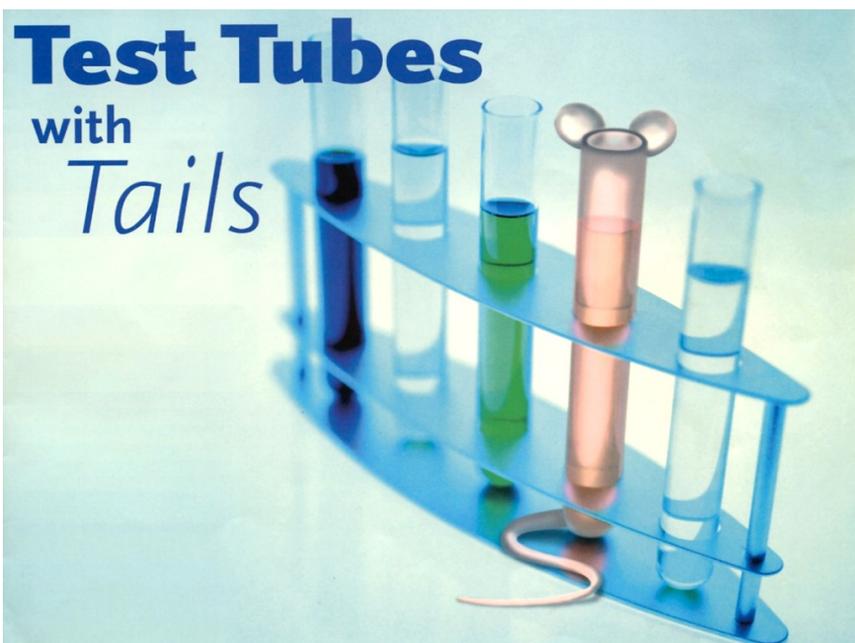
Depression bei Tieren?



- In der Depressionsforschung sind wir mit heutigen Tiermodellen an Grenzen gestoßen
- Wir können einzelne Symptome (Angst, Schlaf) aber nicht die Krankheit abbilden
- Wir können den Einfluss von Genvarianten und Molekülen auf das Verhalten prüfen



Die Sicht des Chemikers?



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

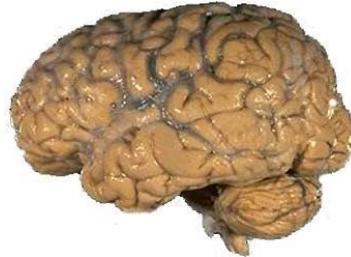
Maus

0,4 g, ca. 70 Millionen Nervenzellen



Mensch

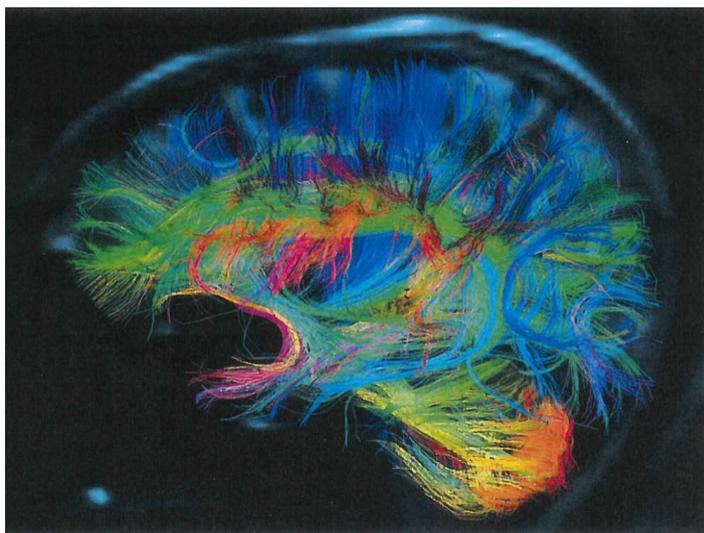
1500 g, ca. 100 Milliarden Nervenzellen



Humanes Hirn und Maushirn: > 1000- facher Unterschied



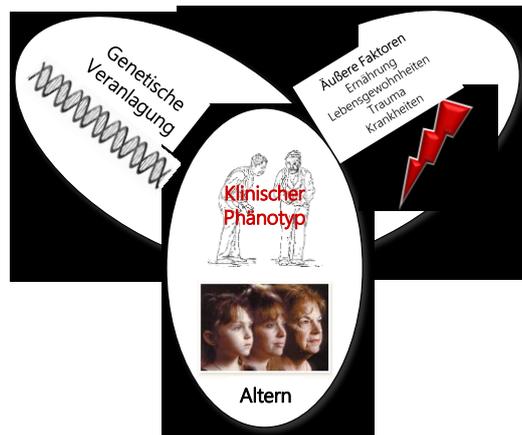
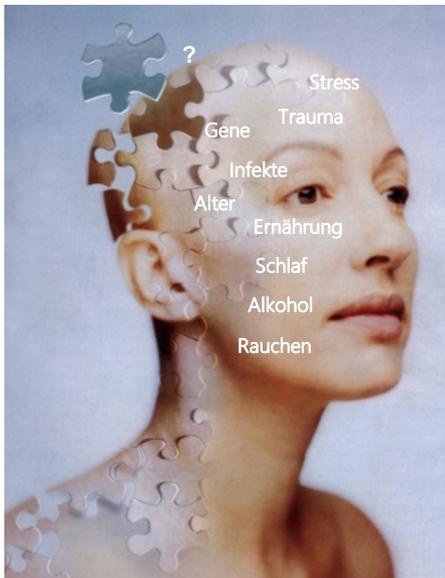
Was macht das Gehirn des Menschen so einmalig?



→ Die Konnektivität, d.h. die Komplexität der Schaltkreise des menschlichen Gehirns ist ein Sonderfall der Schöpfung



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



Das Max Planck - Dogma



Dem Anwenden
muss das Erkennen
vorausgehen

Max Planck

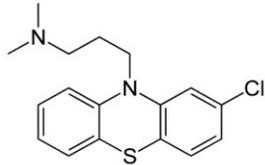
aber:

Manchmal erkennt man
etwas erst nach der
Anwendung

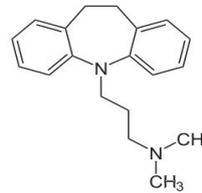
▶ Serendipity



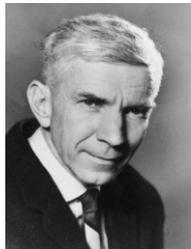
Imipramin – unerwarteter Erfolg einer „Nachahmer“ - Substanz



Chlorpromazin



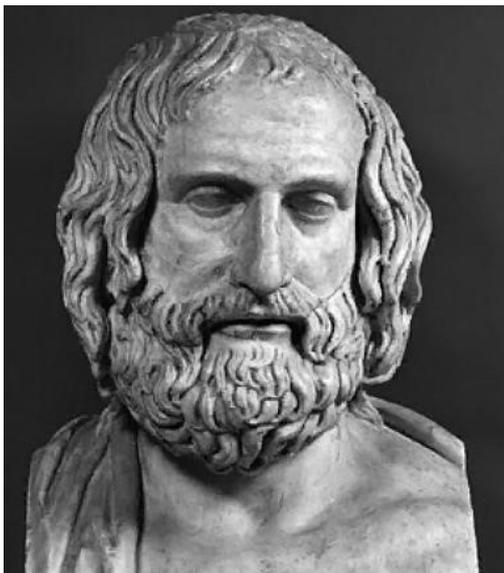
Imipramin



Roland Kuhn (*1912 - †2005)



Jules Angst (*1926)



Der Mensch ist das Maß aller
Dinge

Protagoras (490-411 B.C.)



Vielen Dank für Ihr Interesse!

Florian Holsboer

