

Personalisierte Depressionstherapie – Die Zukunft hat begonnen

Psychiatrische Klinik der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg

24. Mai 2017



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



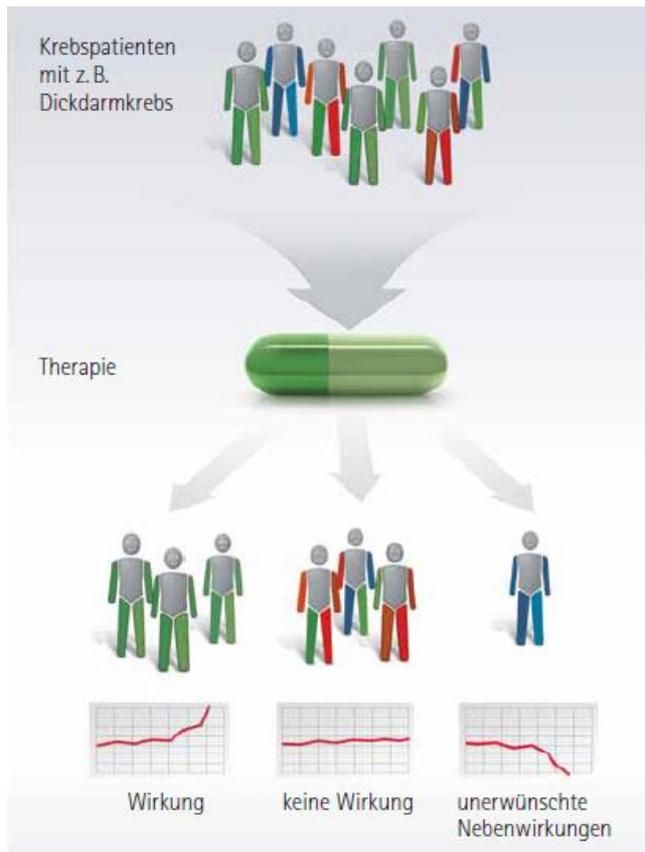
Zielstruktur



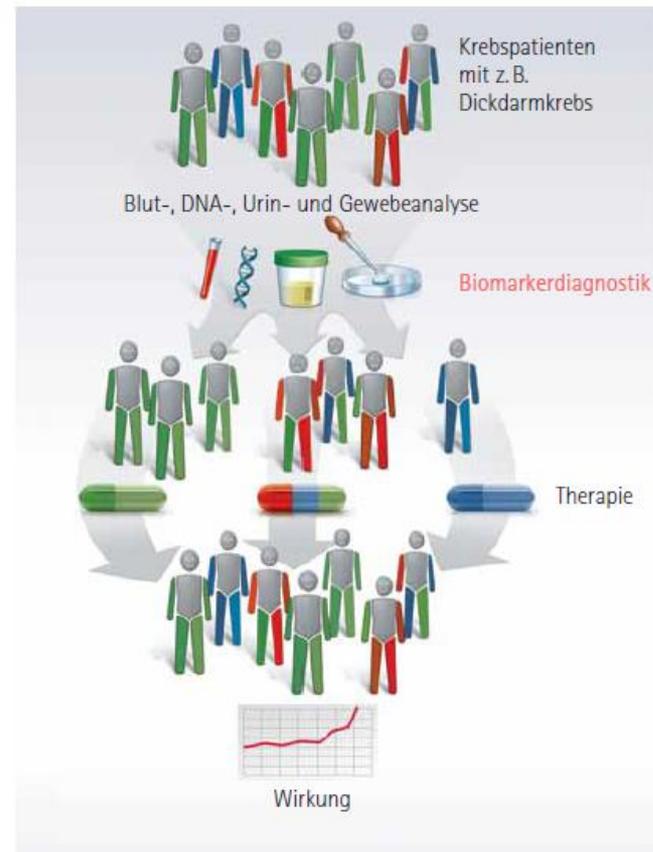
Maßgeschneiderte Therapie

Zukunft: Labordiagnostik lenkt Krebstherapie

Medizin der Gegenwart: Eine Therapie für alle



Medizin der Zukunft: Individuellere Diagnostik



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

Antidepressiva sind das Mittel der Wahl zur Depressionsbehandlung

Patienten mit Depression helfen gängige Antidepressiva

Aber diese Medikamente...

wirken bei **ZU** wenigen Patienten

Nur 50% respondieren (> 50% Verbesserung) innerhalb von 6-8 Wochen.
Nur 25% remittieren (Symptomfrei) innerhalb 6-8 Wochen.
15% sind therapieresistent.

brauchen **ZU** lange, bis sie wirken

Es kann 2-4 Monate oder länger dauern.

haben **ZU** viele Nebenwirkungen

Z.B. Schwindel, trockener Mund, Schwitzen, sexuelle Funktionsstörung, Unruhe.

Wirkmechanismen unterscheiden sich **ZU** wenig voneinander

Die Pharmaindustrie war verwöhnt vom kommerziellen Erfolg und blieb bei "me-too" Medikamenten.

▶ Seit Verbesserungen bei "me-too" Antidepressiva nur noch minimal sind, stagniert R&D weltweit

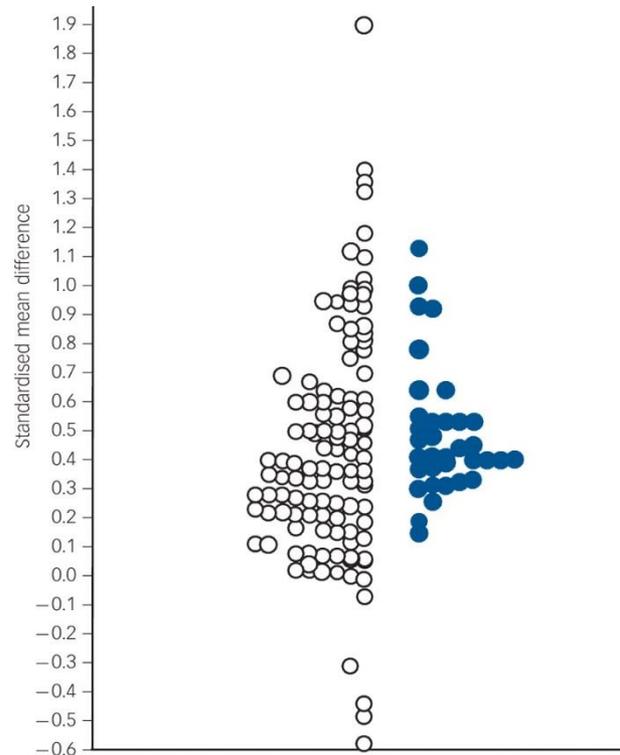


Effektstärke von Psychopharmaka im Vergleich zu anderen Medikamenten

▶ Die Effektstärken unterscheiden sich nicht

aber:

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



○ Medikamente aller medizinischer Fachrichtungen außer Psychopharmaka

● Psychopharmaka

94 Metaanalysen

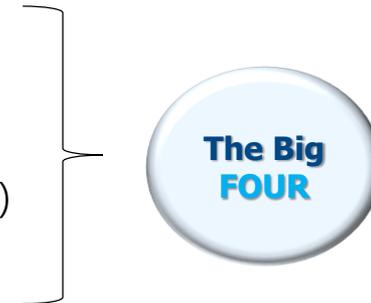
48 Medikamente für 20 medizinische Erkrankungen

16 Medikamente für 8 psychiatrische Erkrankungen

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

Wie alles begann....

THE LANCET, SEPTEMBER 27, 1980

DIAGNOSTIC VALUE OF DEXAMETHASONE SUPPRESSION TEST IN DEPRESSION

SIR,—An increased plasma cortisol concentration may be found in 40–50% of endogenous depressed patients after midnight dexamethasone suppression. Carroll et. al.^{1,2} report that a positive test—i.e., a plasma cortisol above 5–6 µg/dl at 4 P.M. after an oral intake of 1 or 2 mg dexamethasone at 11 P.M.—provides a specificity of 98% and a predictive value (or confidence level) of 95% when differentiating endogenous from neurotic depression. However, the diagnostic confidence of non-suppressed cortisol levels after dexamethasone is not confirmed by all studies.^{3,4}

Our goal was to investigate the diagnostic value of the dexamethasone suppression test (DST) in a rigidly controlled prospective design. 102 consecutive patients newly admitted to a psychiatric clinic and aged 18–65 years and having a depressive syndrome (Hamilton score ≥ 16) were studied, regardless of diagnostic classification. Blood samples were taken at 4 P.M. before and 4 P.M. after 2 mg dexamethasone given orally at 11 P.M. The two independent raters were blind to the laboratory results.

An abnormal DST (plasma cortisol ≥ 5 µg/dl) identifies correctly 23·7% of patients diagnosed as endogenous on the ICD system. Furthermore, 14·7% of the neurotic or reactive depressive and 1 out of 9 schizophrenic or schizoaffective patients with predominant depressive mood showed non-suppression. With a prevalence of 56% of patients diagnosed clinically as endogenous depressive this DST provided a specificity of 86% and a confidence level of 70%. Similar findings were obtained when research diagnostic criteria (RDC) or the Newcastle scale were used (see table).

FREQUENCY OF NON-SUPPRESSION AFTER DEXAMETHASONE AND MEAN HAMILTON DEPRESSION SCORES (HD) OF DEPRESSED PATIENTS CLASSIFIED BY THREE DIFFERENT DIAGNOSTIC SYSTEMS

Classification	Frequency of non-suppression after dexamethasone		
	Endogenous*	Neurotic/ reactive†	Schizophrenic/ schizoaffective
ICD (n = 102)	23·7% (n = 59, HD = 26·3)	14·7% (n = 34, HD = 22·4)	11·1% (n = 9, HD = 24·5)
Newcastle (n = 93)	29·7% (n = 37, HD = 27·9)	14·2% (n = 56, HD = 23·1)	· · ·
RDC (n = 102)	21·6% (n = 74, HD = 26·1)	15·7% (n = 19, HD = 19·1)	11·1% (n = 9, HD = 24·5)

*"Major on RDC. †"Minor" on RDC.

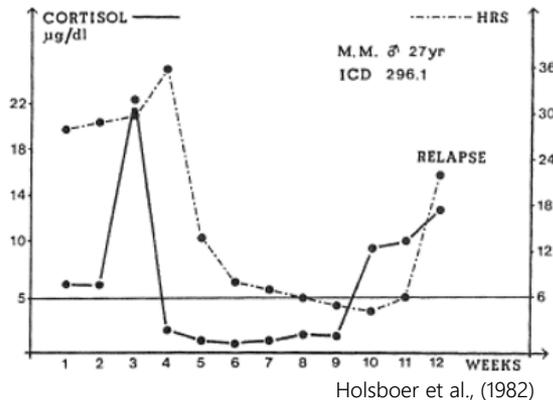
Patients with endogenous or major depressive disorder have higher Hamilton scores and a higher frequency of abnormal DST results than do neurotics and patients with minor depressive disorder. Thus, the higher rate of non-suppression after dexamethasone in endogenous and major depressive illness seems to reflect the severity of the depression. This is confirmed by the Spearman rank order of Hamilton scores which correlates well with plasma cortisol concentrations above 5 µg/dl after dexamethasone ($r_s = 0.48$; $p < 0.01$), regardless of the diagnostic classification. Consequently, non-suppression of cortisol after dexamethasone in depressed patients seems to be of limited predictive value for correct clinical diagnosis. The biological meaning of 20–30% abnormal DST responses in these patients remains to be elaborated.

Psychiatric Clinic,
University of Munich,
8000 Munich 2, West Germany

F. HOLSBOER
W. BENDER
O. BENKERT
H. E. KLEIN
M. SCHMAUSS



Corticosteroid-Rezeptor Hypothese der Depression

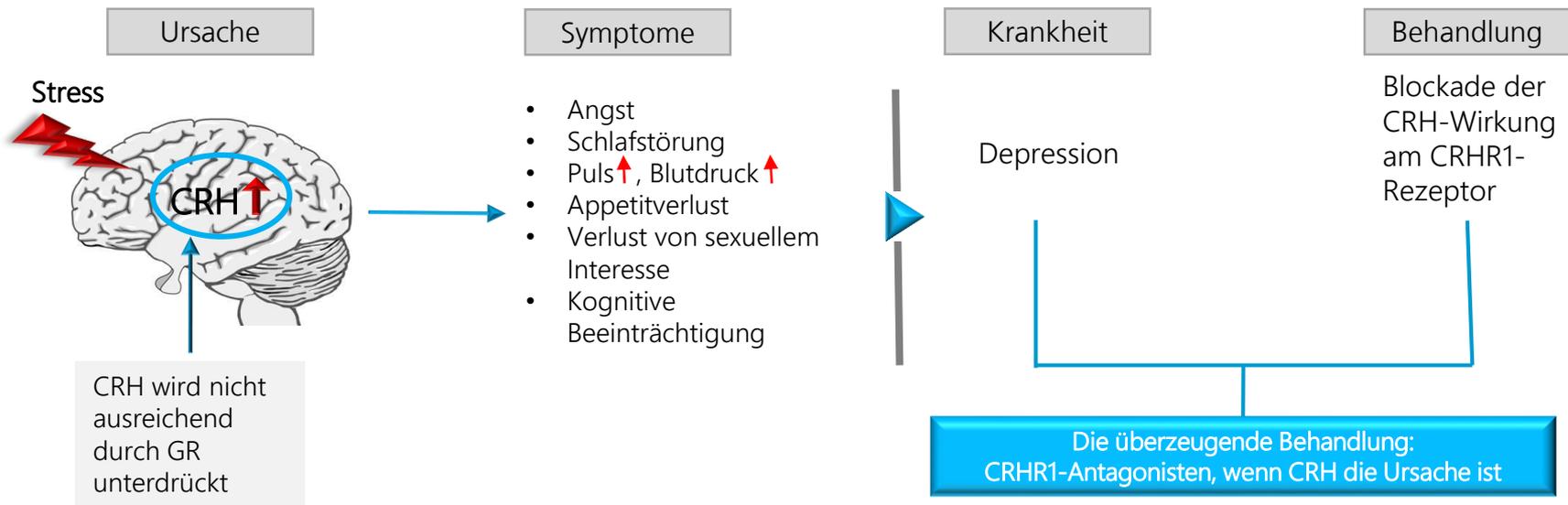


1. Überaktivität der HPA-Achse normalisiert sich **vor** Symptombesserung und entsteht vor klinischem Rückfall.
2. Die ACTH- und Cortisolfreisetzung durch CRH in DEX vorbehandelten Patienten ist erhöht, ohne DEX Vorbehandlung erniedrigt.
3. Bei Patienten mit Depression benötigt man höhere DEX Dosen, um die CRH-induzierte ACTH- und Cortisol-Freisetzung zu unterdrücken.
4. Antidepressiva stimulieren die Synthese von Corticosteroid-Rezeptoren (MR und GR) und normalisieren so die negative Feedback Kontrolle, die CRH Synthese.

► Die Funktion der Corticosteroid-Rezeptoren ist bei vielen Patienten während der Erkrankungsphase gestört



Die CRH – Hypothese und personalisierte Therapie



► 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

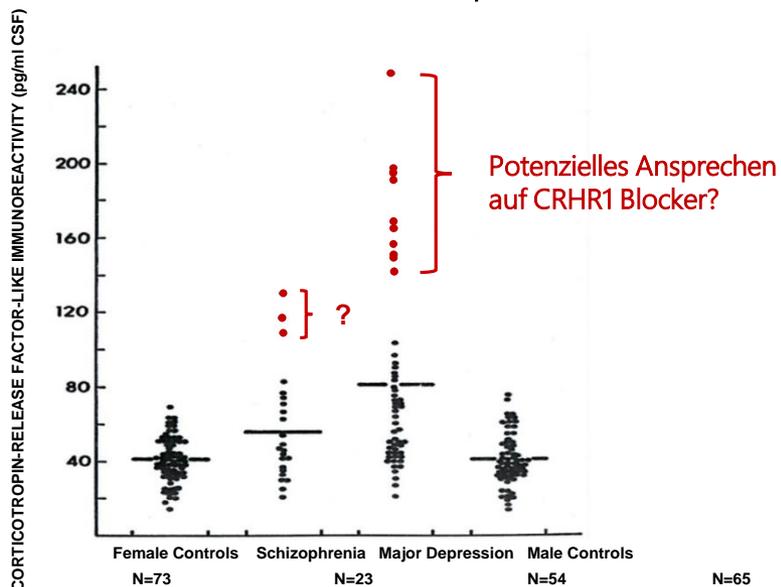
Ziel:

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



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

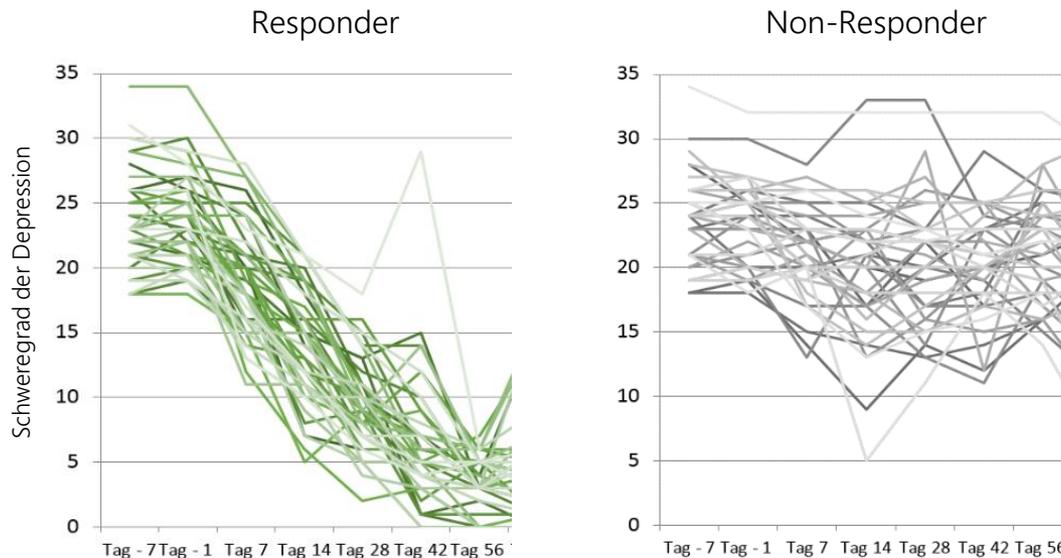
CRH-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Depression



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

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.

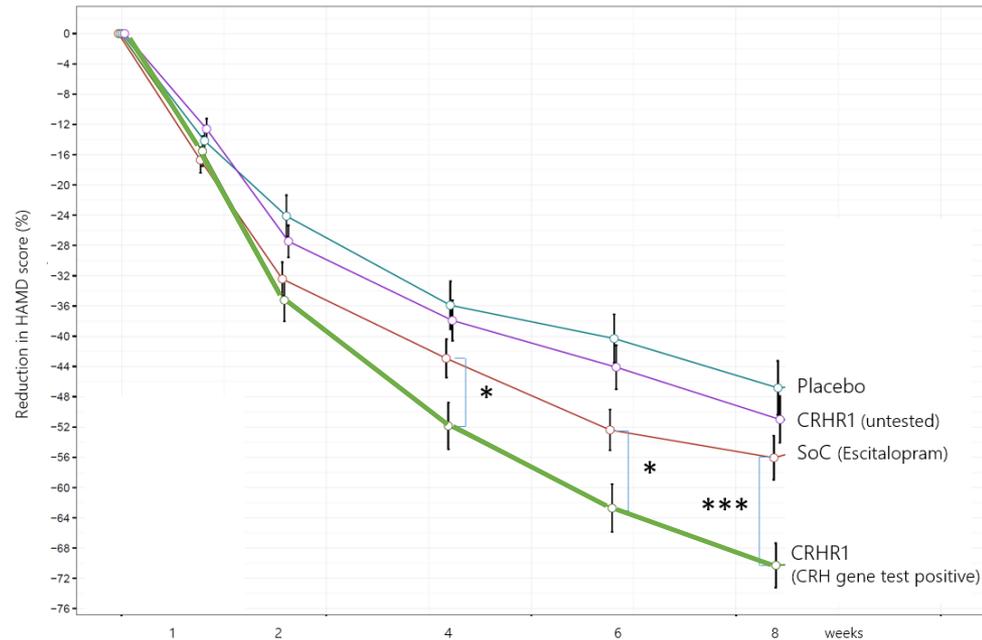


- ▶ Durch eine Kombination aus Kandidatengenanalysen und genomweiten Analysen wurde der CRH-Test entwickelt, der das Ansprechen auf CRHR1-Antagonisten voraussagt



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:

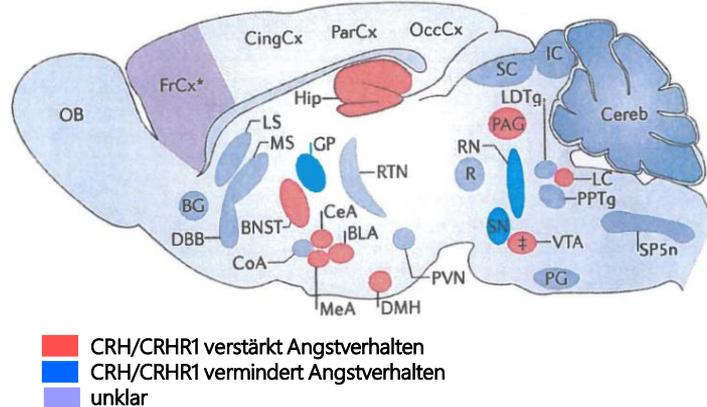
- schnellerer Wirkung ✓
- höheren Ansprechraten (Responder) ✓
- höheren Remissionsraten (Symptomfreiheit) ✓
- weniger Nebenwirkungen ✓

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

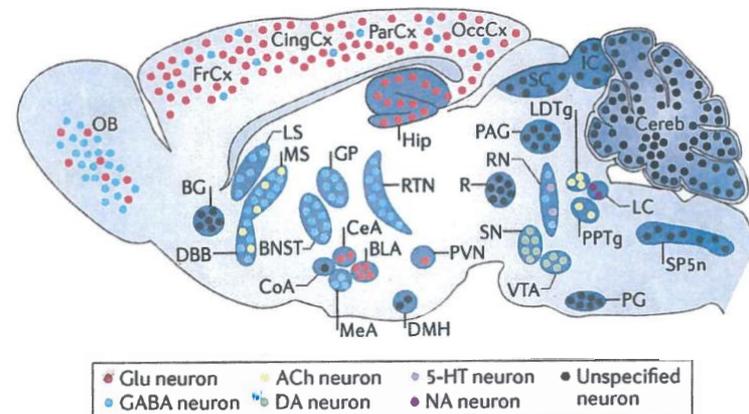


Hirnareal – und Zelltyp-spezifische Mikroheterogenität des CRH/CRHR1-Systems

Effekte von CRH/CRHR1 Aktivität auf Angstverhalten

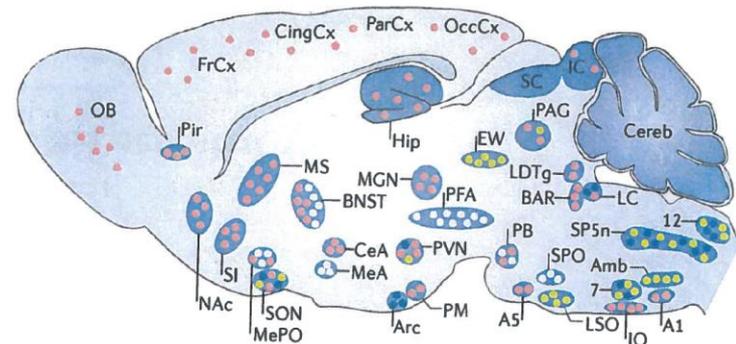


CRHR1 Expression



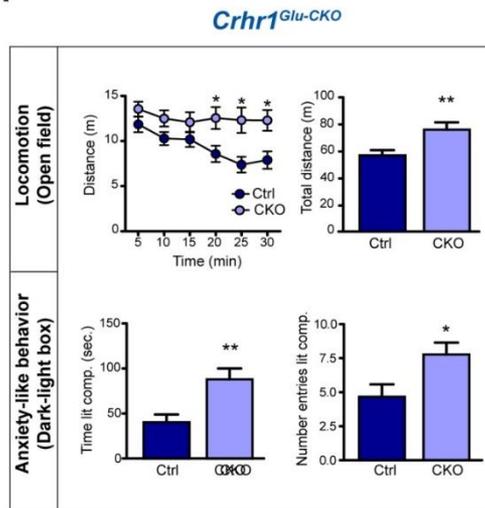
Die Mikroheterogenität lässt Raum für genetische, epigenetische und geschlechtsabhängige Individualisierung der Stressadaptation

CRH Expression



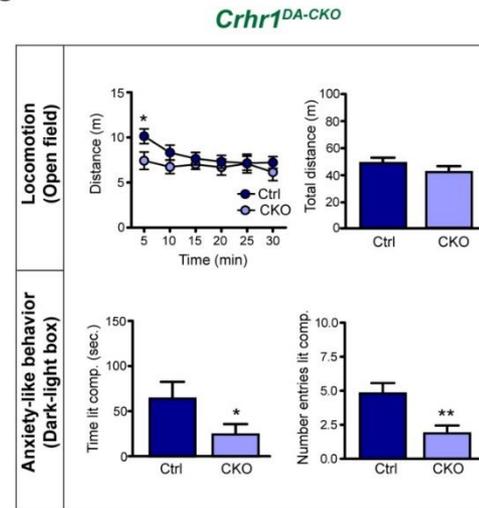
Glutamatergic and dopamine neurons mediate anxiogenic and anxiolytic effects of CRHR1

A



Crhr1 deleted in Glu Neurons decreases anxiety-like behavior

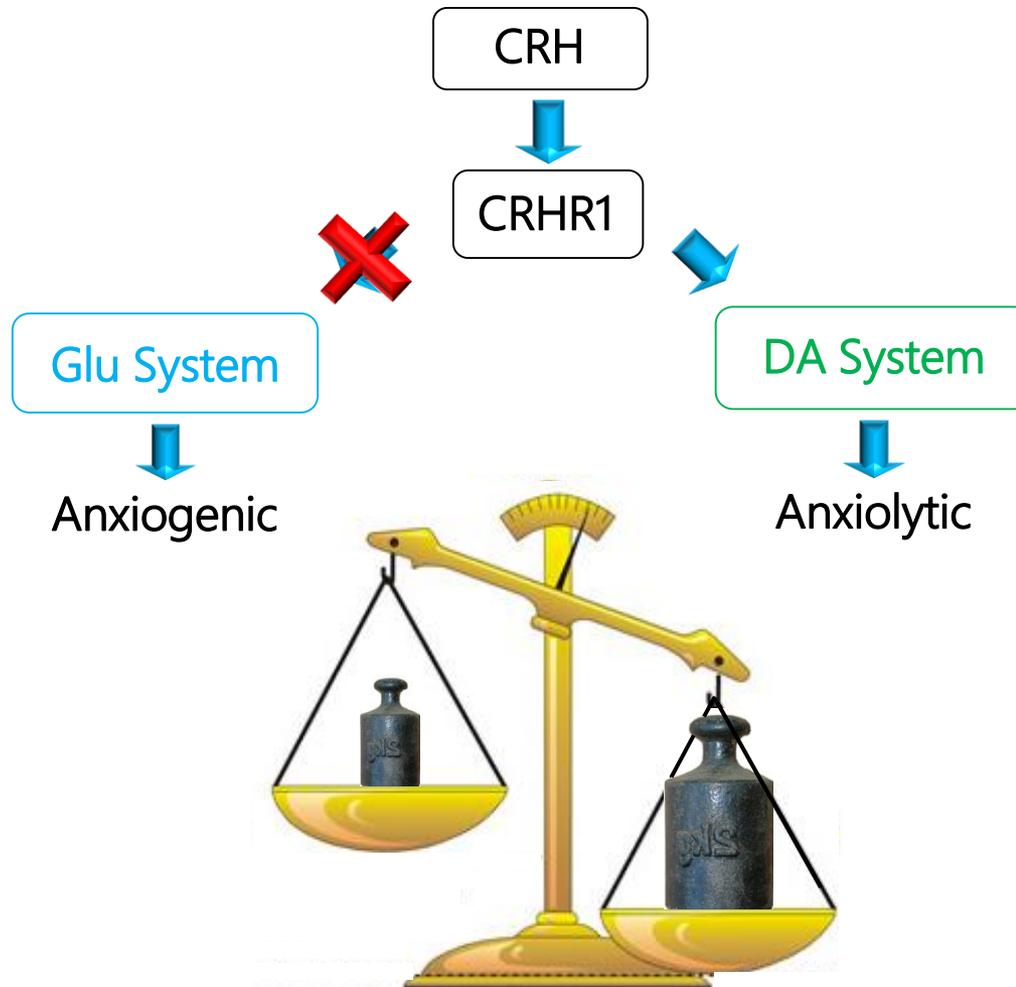
C



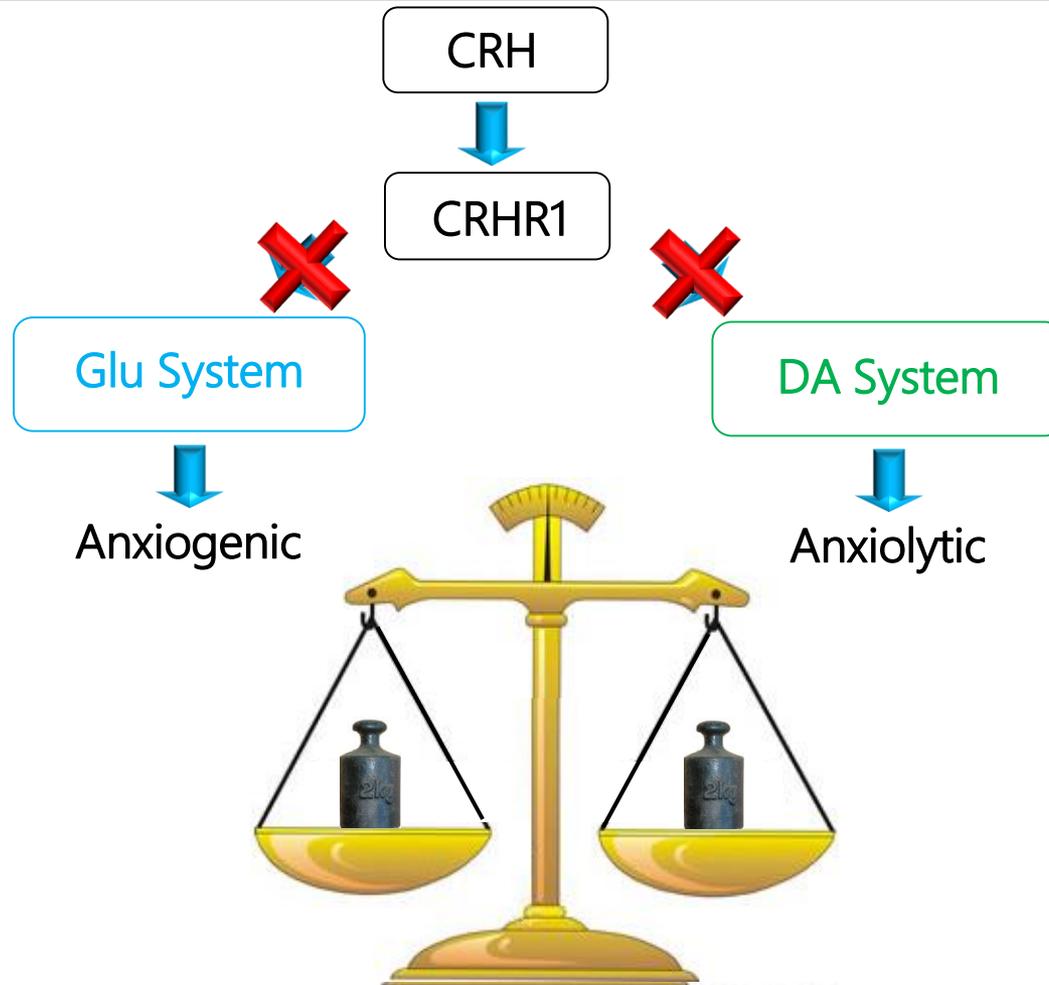
Crhr1 deleted in DA Neurons increases anxiety-like behavior

CRH determines anxiogenic and anxiolytic-like behaviour via CRHR1 in glutamatergic (forebrain) and dopaminergic (VTA, Substantia Nigra) neurons

Pharmacological models suggesting a joint mode of action of glutamatergic, dopaminergic and CRHR1 antagonistic effects



Pharmacological models suggesting a joint mode of action of glutamatergic, dopaminergic and CRHR1 antagonistic effects



Epigenetische Effekte auf die CRH - CRHR1 - Signalkette

- **Mausmodelle:**

Mäuse mit hohem und niedrigem Angst-bezogenen Verhalten unterscheiden sich im Ausmaß der Methylierung des CRHR1 Genpromoters (Sotnikov et al., 2014).

- **Humanforschung:**

Patienten mit Panikerkrankung haben risikovermittelnde Varianten und verminderte Methylierung des CRHR1-Gens. (Weber et al., 2016; Schartner et al., 2017). Gesunde Kontrollen zeigen Assoziationen zwischen hohem BAI-Score und „CpG-Island“ Methylierung.

Luc-Reporterassay: Nicht-methylierte Proben haben höhere CRHR1 Expression

→ höhere CRHR1-Sensitivität (Schartner et al., 2017).

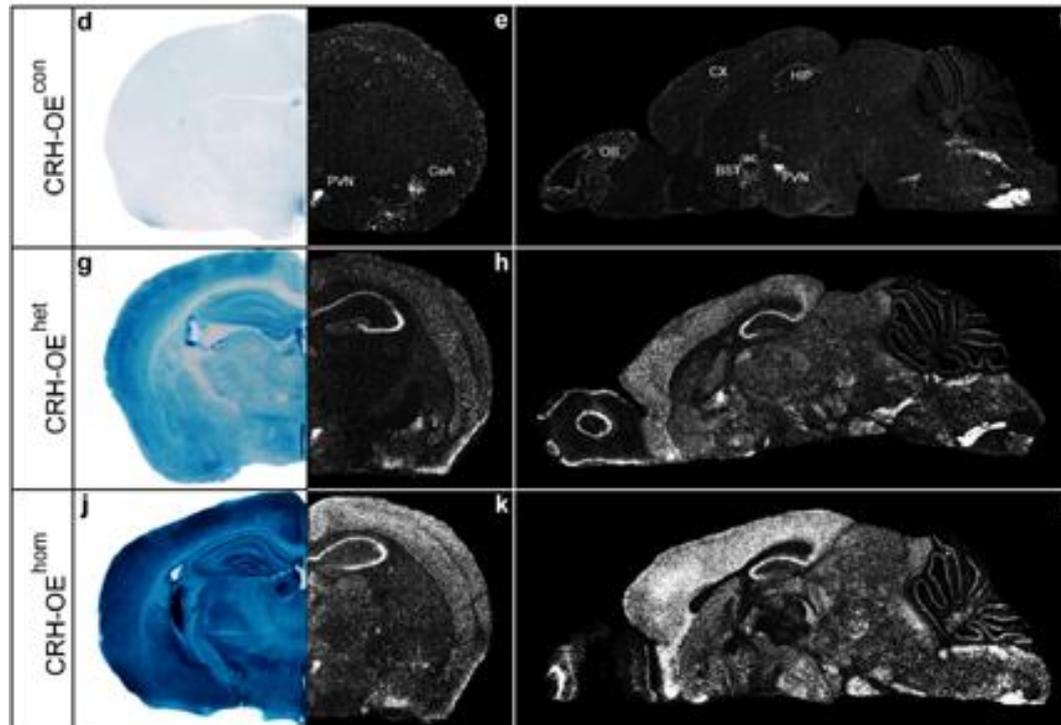
In utero: Methylierungsmuster kontrollierter CRH-Genaktivität in humanen Trophoblasten

Wenn durch epigenetische Marker die CRHR1 Expression erhöht ist:

→ Vulnerabilität für Angst und Depression



Durch Gentechnologie wird im Mausgenom das depressionsauslösende CRH überaktiviert



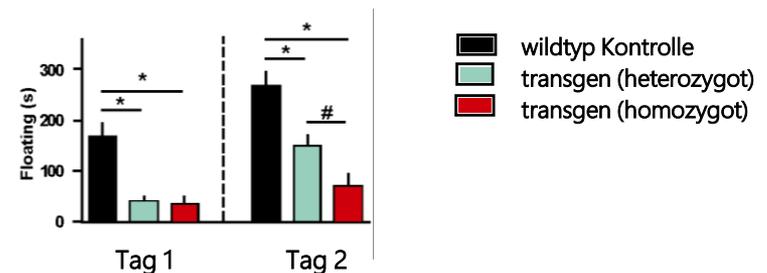
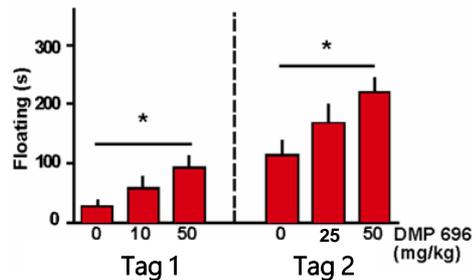
► Die CRH Überexpression ist auf das zentrale Nervensystem beschränkt

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

Verhaltensexperiment zur Testung antidepressiver Wirkung

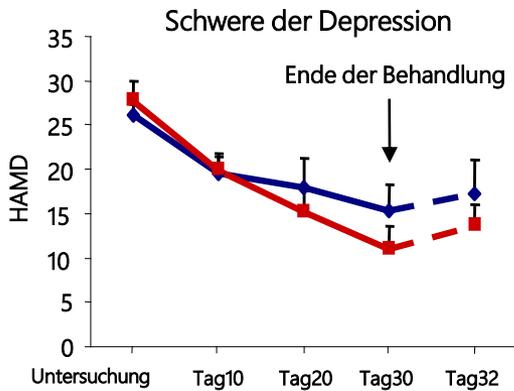


Behandlung mit dem CRHR1 Antagonisten DMP 696



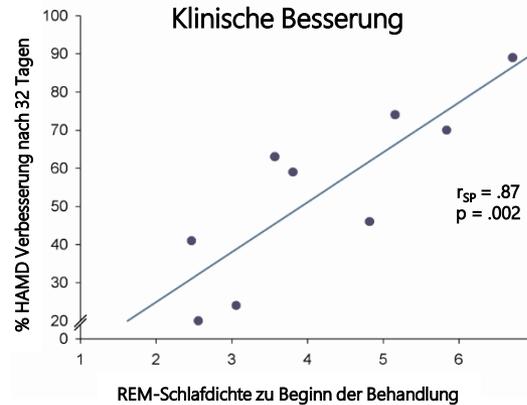
► CRH-überexprimierende Mäuse als Testmodelle für Medikamente die gegen CRH/CRHR1 gerichtet sind

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

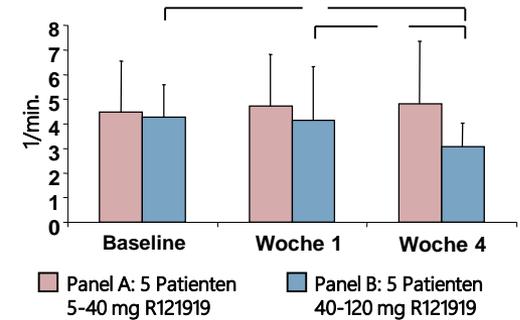


CRHR1 Antagonist verbessert depressive Symptomatik

Zobel et al., JPR (2000)



Therapie mit CRH Rezeptor-blocker bei Depression



CRHR1 Antagonist reduziert REM-Schlaf?



„Traumschlaf“ – Ein Biomarker für zu hohe CRH-Konzentration in depressions-relevanten Hirnarealen?

CRHR1-Antagonisten haben auch Potential für andere Indikationen

- ▶ Stress-induzierte Schlafstörungen: CRH reduziert Tiefschlaf und erhöht REM-Schlaf
- ▶ Prophylaktische Behandlung zur Vermeidung Stress-bedingter Rückfallrisiken, bei positivem CRH-Test
- ▶ Angsterkrankungen, z.B. Panikstörung; oder Posttraumatische Belastungsstörung (CRH-erhöht)
- ▶ M. Alzheimer: toxische Moleküle (Tau-P; β -Amyloid) die bei Alzheimer im Gehirn angereichert sind, werden durch CRHR1-Antagonisten reduziert



CRH/CRHR1 Alzheimer'sche Krankheit

- ▶ Patienten mit Depression haben 2-fach erhöhtes Risiko für Alzheimer Demenz
- ▶ Bei Alzheimer sind Tau-Protein und β -Amyloid im Gehirn erhöht
- ▶ CRH überexprimierende Mäuse haben erhöhte Phosphorylierung von
 1. Tau Protein
 2. β -Secretase \longrightarrow β -Amyloid \uparrow
- ▶ Der CRH Effekt zur Induktion von Alzheimer-Pathologie erfolgt über den CRHR1-Rezeptor
- ▶ CRHR1-Antagonist R121919 vermindert im Alzheimer Tiermodell (PSAPP) die Entstehung von
 - \longrightarrow β -Amyloid Plaques
 - \longrightarrow Kognitiver Beeinträchtigung

Fast alle heute entwickelten Alzheimer Medikamente sind gegen β -Amyloid gerichtet

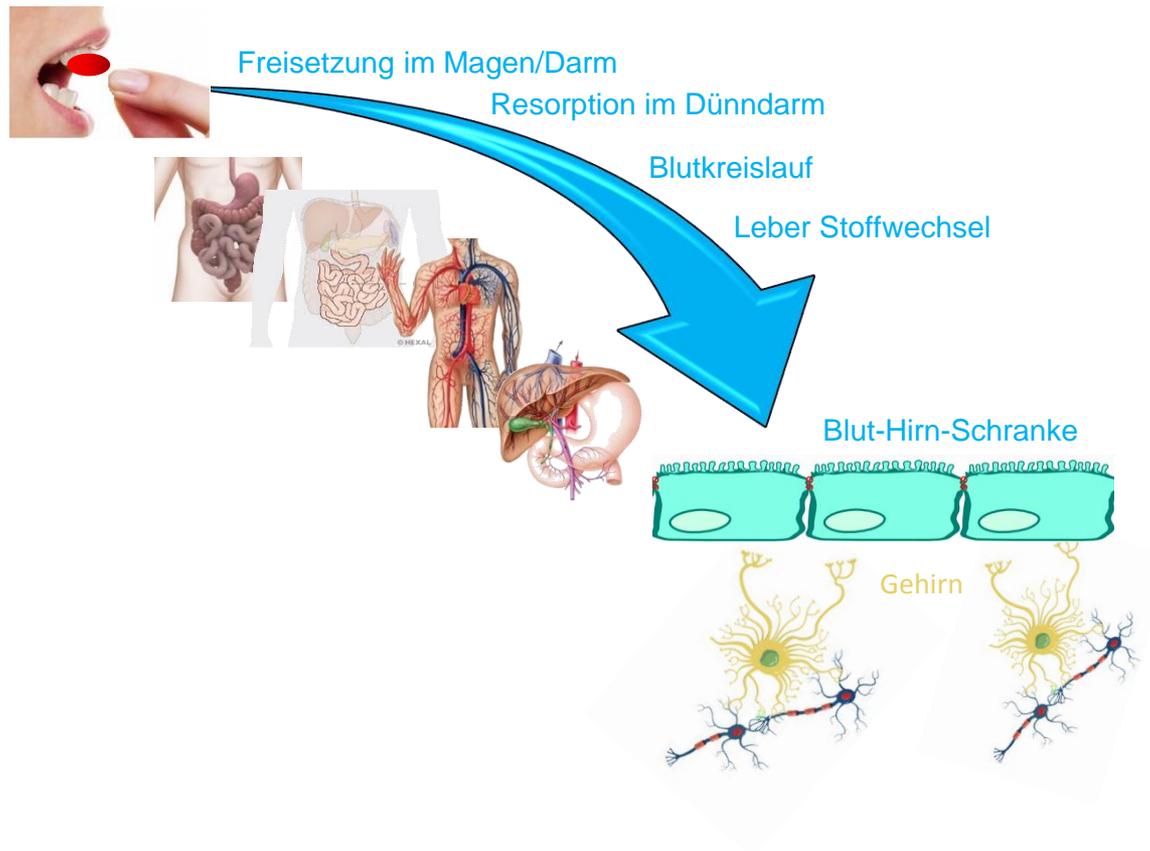


Personalisierte Depressionstherapie ist keine „Zukunftsmusik“,
es gibt sie schon

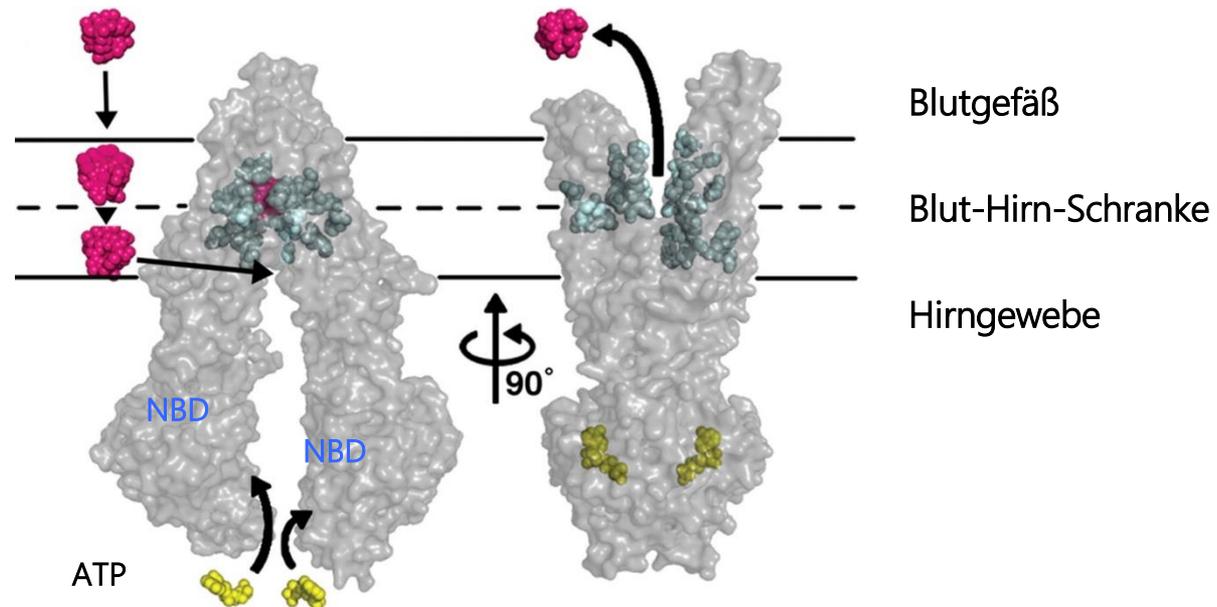
- ▶ Die Zukunft der personalisierten Depressionstherapie
hat begonnen



Antidepressiva: Eine langer Weg bis zum Wirkort

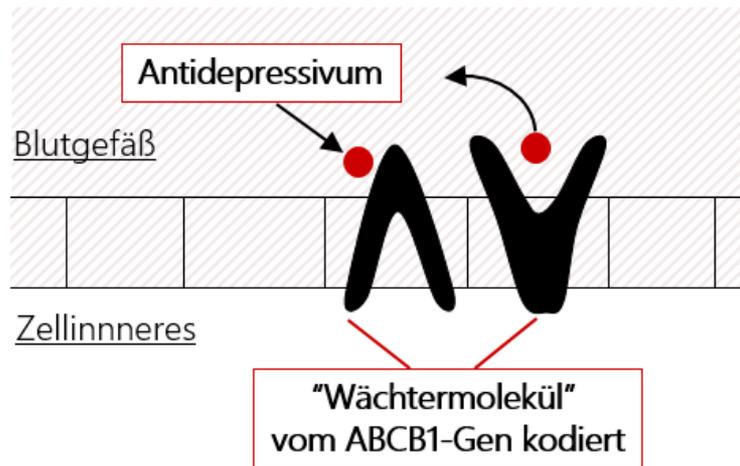


Die Struktur des P-Glycoproteins zeigt die molekulare Grundlage der Schutzfunktion, die den Transport von Medikamenten bestimmt



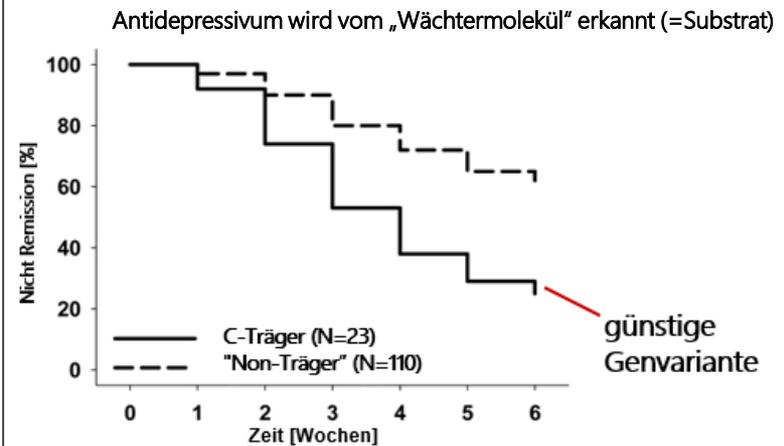
► P-Glycoprotein kodiert durch ABCB1

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

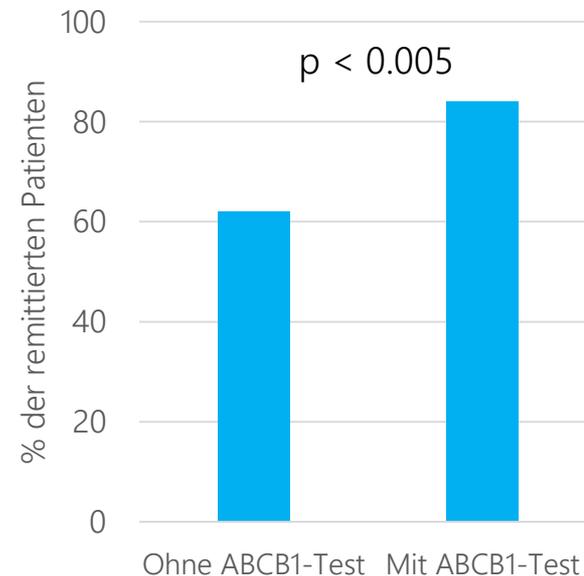
ABCB1-Test basierte Antidepressivabehandlung ist der erste Schritt zur individualisierten Depressionstherapie – Vorteile für Patienten und Ärzte

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

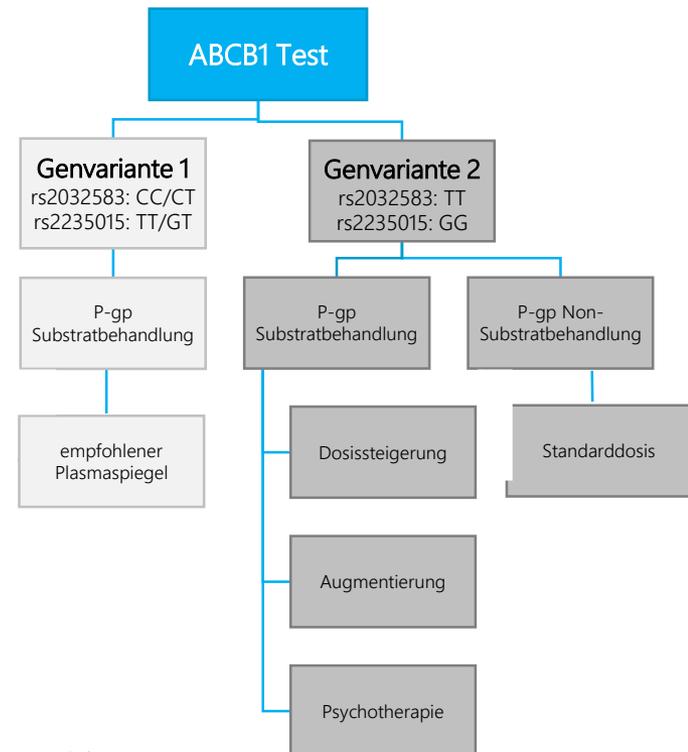
Remissionsrate für ABCB1-getestete und nicht-getestete Patienten



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 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)



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)



Personalisierte Medizin – Die wahren Herausforderungen

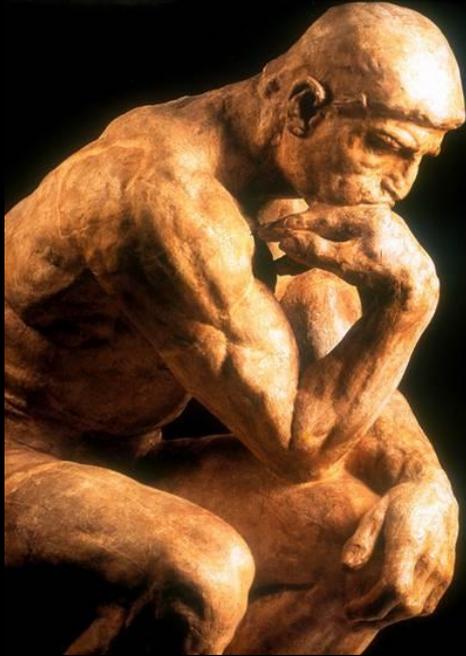
- Durch die Fülle vielfältiger Daten („big data“) entstehen zwar höchst individuelle Biosignaturen, aber:
- Wann beginnt Krankheit? Und was bedeuten Risiko und Gesundheit?

„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





"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

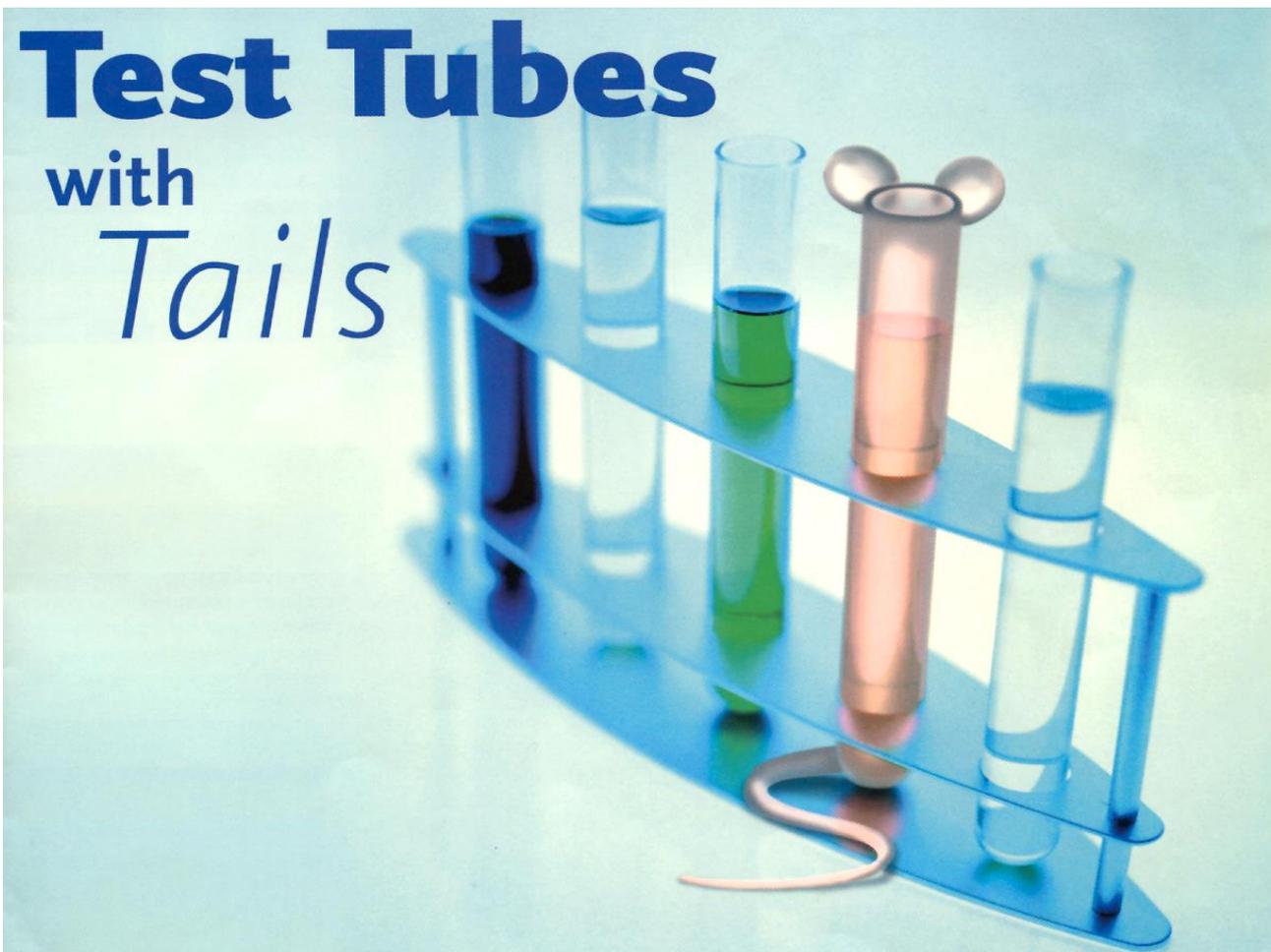
Die DNA ist kein ruhiger Ort – Unser Hirn ein genetisches Mosaik?

- Nicht jede Körperzelle hat exakt das gleiche 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 daher nicht automatisch auf Nervenzellen des Gehirns übertragbar

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



Die Sicht des Chemikers



Depression bei Tieren?



- ▶ In der Depressionsforschung sind wir mit heutigen Tiermodellen an Grenzen gestoßen
- ▶ Wir können einzelne Symptome (Angst, Schlaf) aber nicht die Depression und ihre Unterformen abbilden
- ▶ Wir können den Einfluss von Genvarianten und Molekülen auf das Verhalten und die Gesundheit prüfen, **DIES IST DER GROßE WERT DER MAUSGENETIK**

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

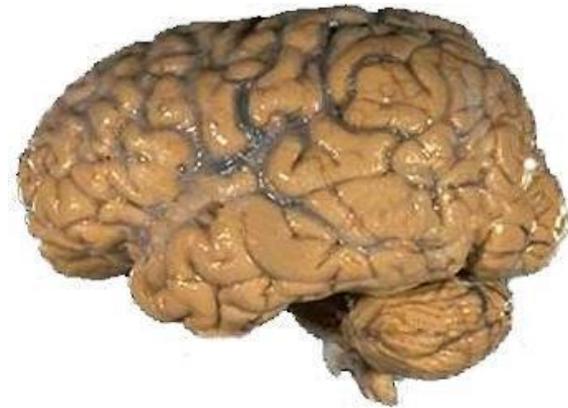
Maus

0,4 g, ca. 70 Millionen Nervenzellen



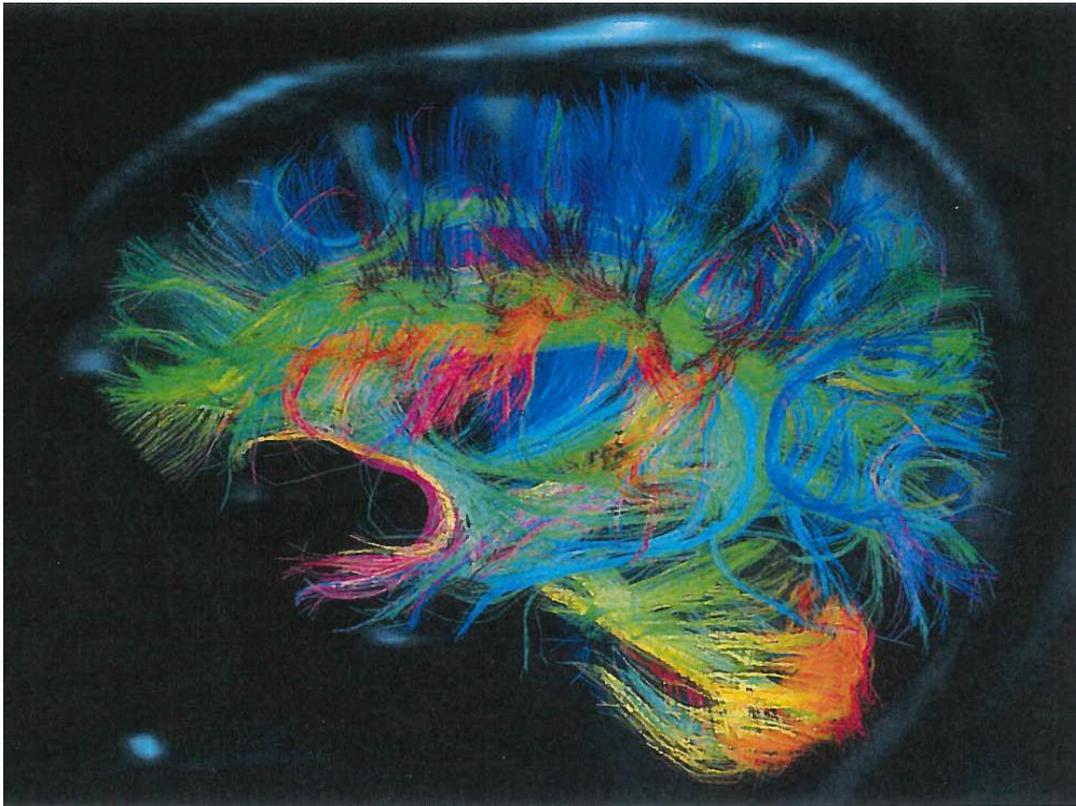
Mensch

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

Das Max Planck - Dogma



Dem Anwenden
muss das Erkennen
vorausgehen

Max Planck

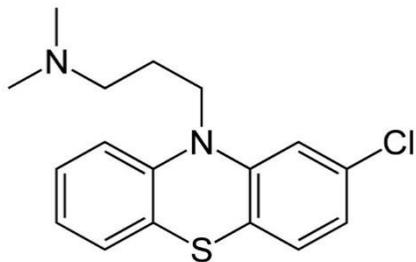
aber:

Manchmal erkennt man
etwas erst nach der
Anwendung

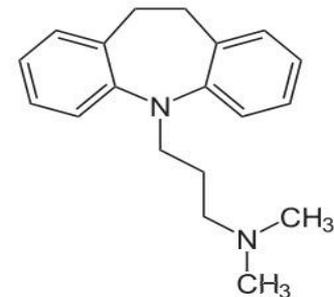
► Serendipity



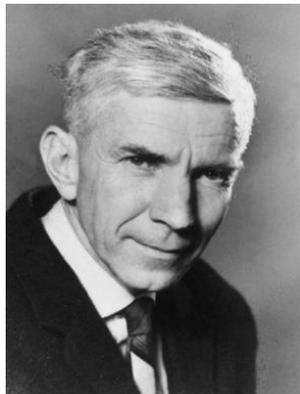
Imipramin – unerwarteter Erfolg einer „Nachahmer“ - Substanz



Chlorpromazin



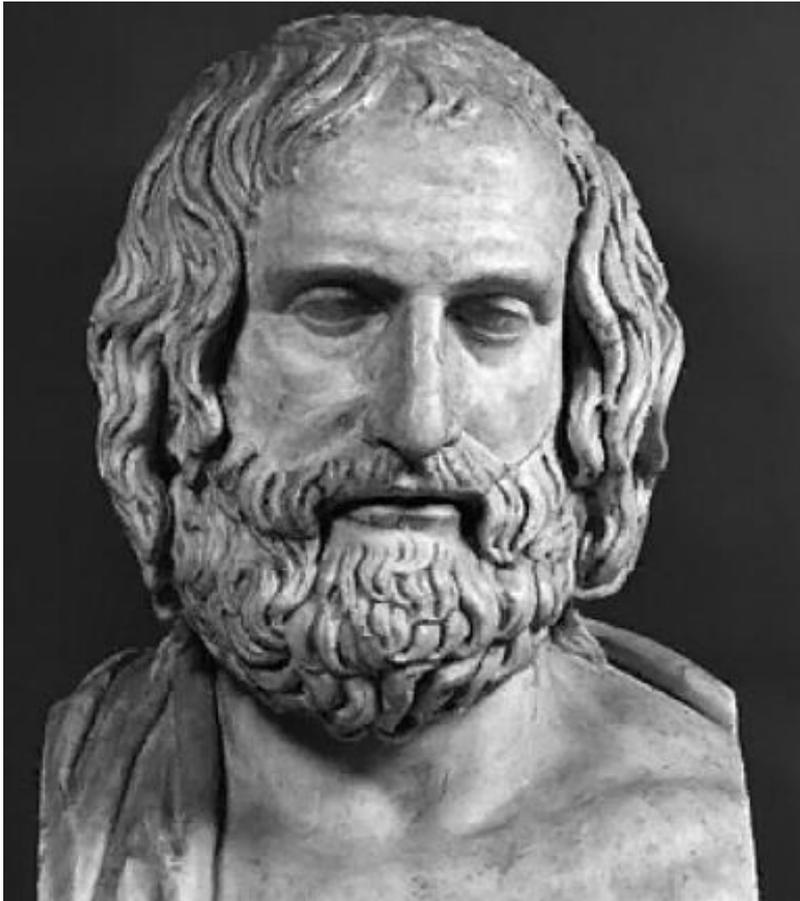
Imipramin



Roland Kuhn (*1912 - †2005)



Jules Angst (*1926)



Der Mensch ist das Maß aller Dinge

Protagoras (490-411 B.C.)

Vielen Dank für Ihr Interesse und
viel Glück und Erfolg bei der klinischen Forschung
in Freiburg!

