

Biomarker geleitete Depressionstherapie – Die Zukunft hat begonnen

TREFFPUNKT IN-VITRO-DIAGNOSTIK

DiagnostikNet-BB e.V.

Berlin, 26. April 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



Antidepressiva sind das Mittel der Wahl zur Depressionsbehandlung

Patienten mit Depression helfen gängige Antidepressiva

Aber diese Medikamente...

brauchen **ZU** lange, bis sie wirken

Es kann 2-4 Monate oder länger dauern.

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.

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

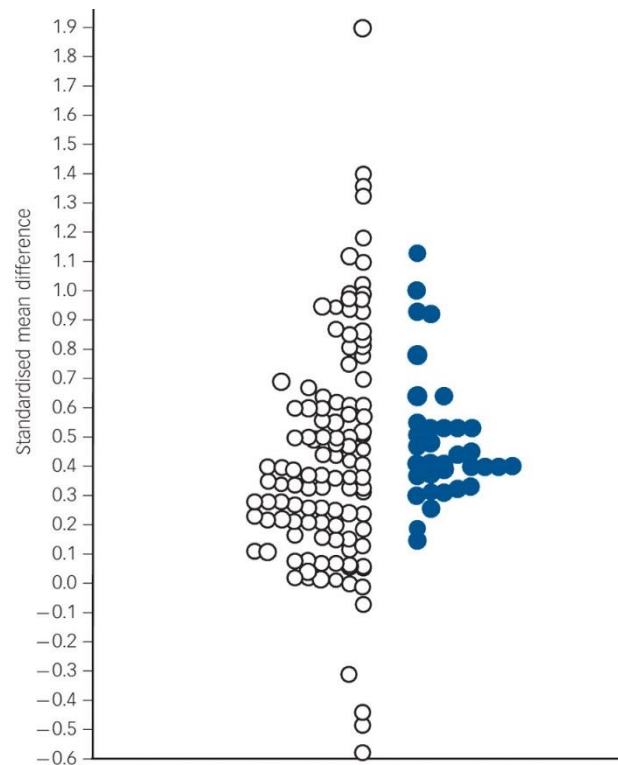


Effektstärke von Psychopharmaka im Vergleich zu anderen Medikamenten

► Die Effektstärken unterscheiden sich nicht

aber:

Absolute Responder-differenz 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., 2012

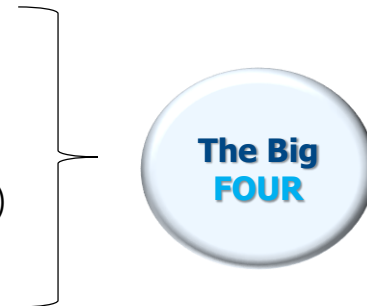
► Eine aktuelle Netzwerk-Metaanalyse unter Berücksichtigung von 522 kontrollierten Studien mit insgesamt 116.477 Patienten zeigte, dass alle 21 geprüften Antidepressiva der Anwendung von Placebo überlegen waren (Cipriani et al., 2018)



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 (Symptommfreiheit)
- weniger Nebenwirkungen

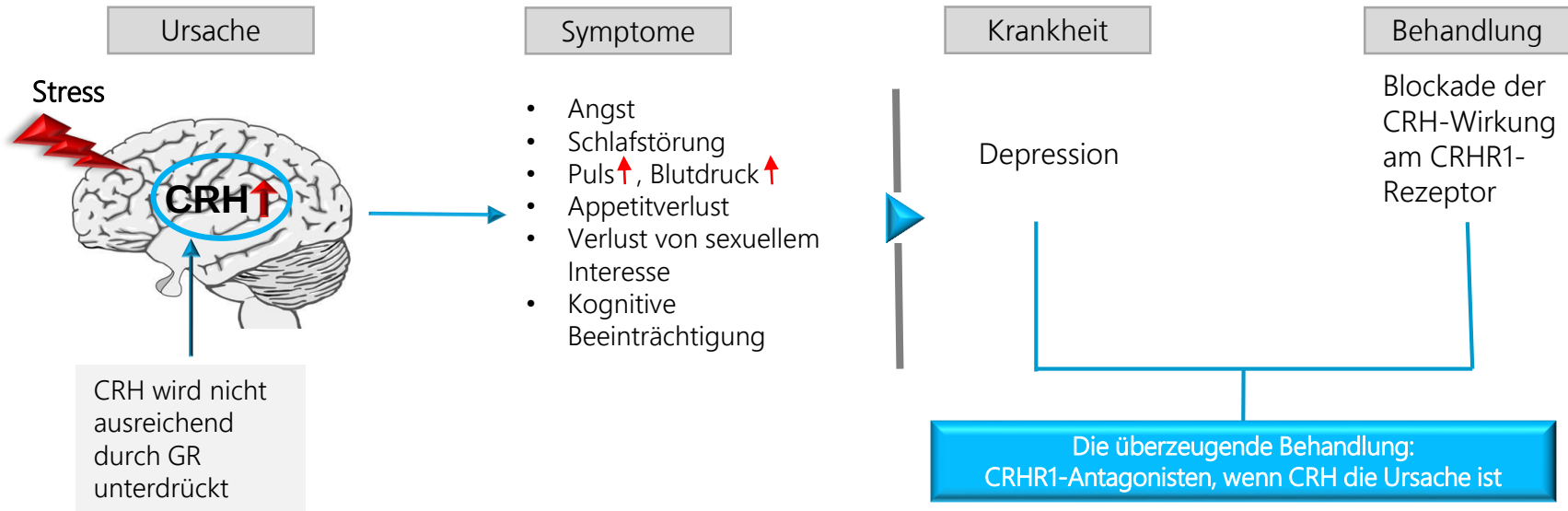


► Dies kann nur erreicht werden, wenn das Medikament spezifisch in den Wirkmechanismus eingreift, der die Krankheit verursacht



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



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)

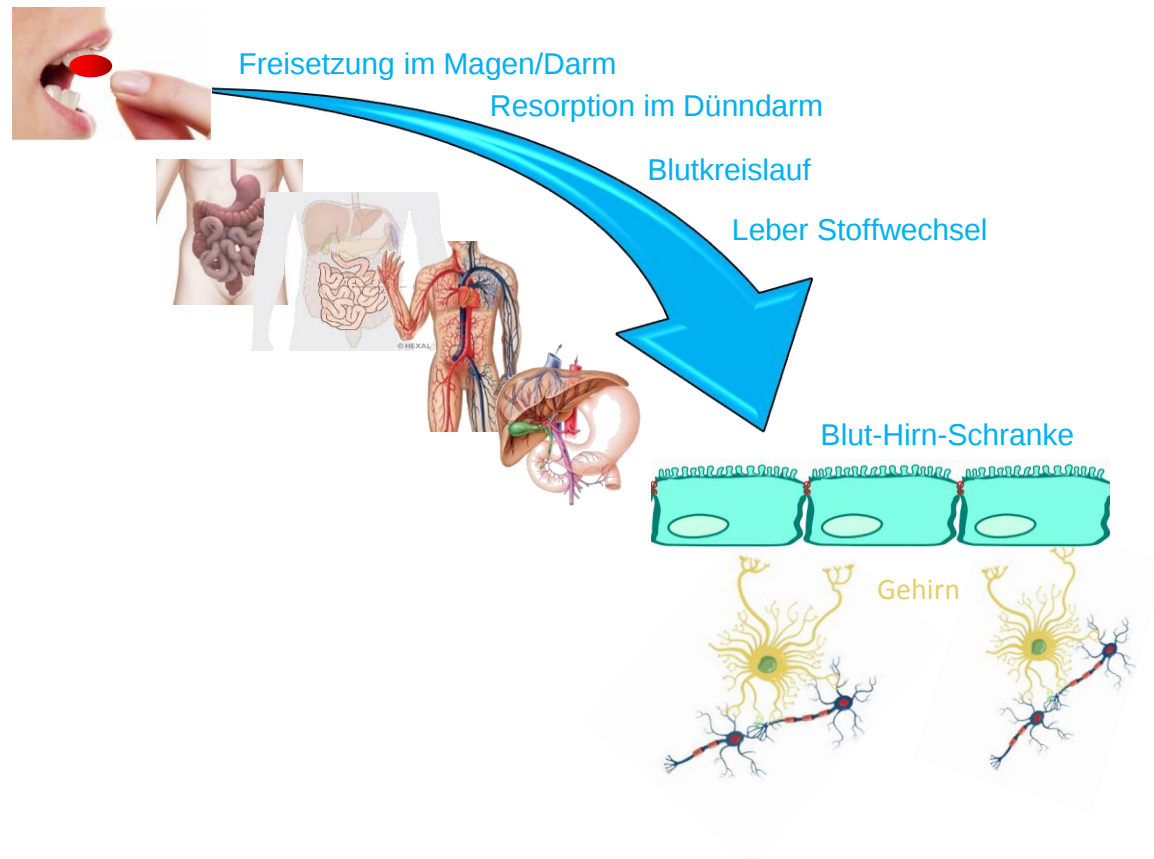
Innovation ist gegeben bei:

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

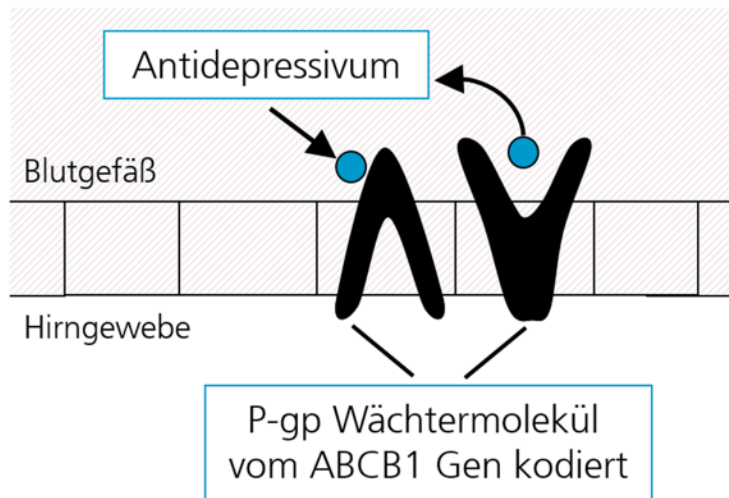
CRH-Test + CRHR1-Antagonist = Innovation
(companion-Test) (spezifischer Wirkmechanismus)



Antidepressiva: Eine langer Weg bis zum Wirkort

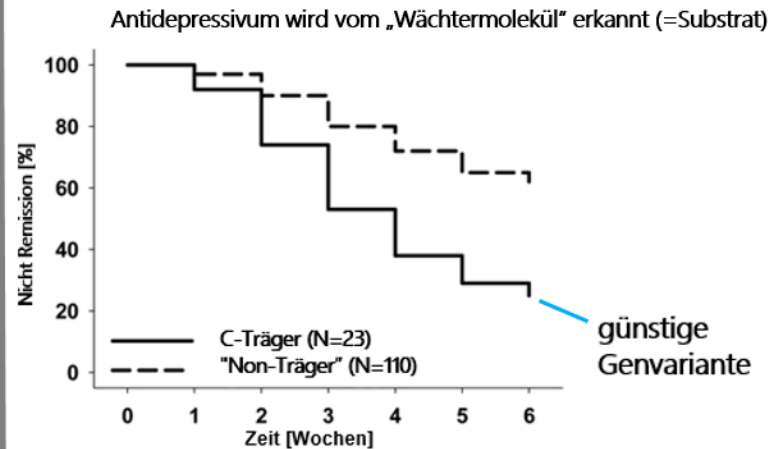


Genetisch festgelegte Effizienz der "Wächtermoleküle" bestimmt die klinische Wirkung von Antidepressiva



Wächtermoleküle verhindern den Eintritt vieler chemischer Substanzen in das Gehirn.

► auch von Antidepressiva

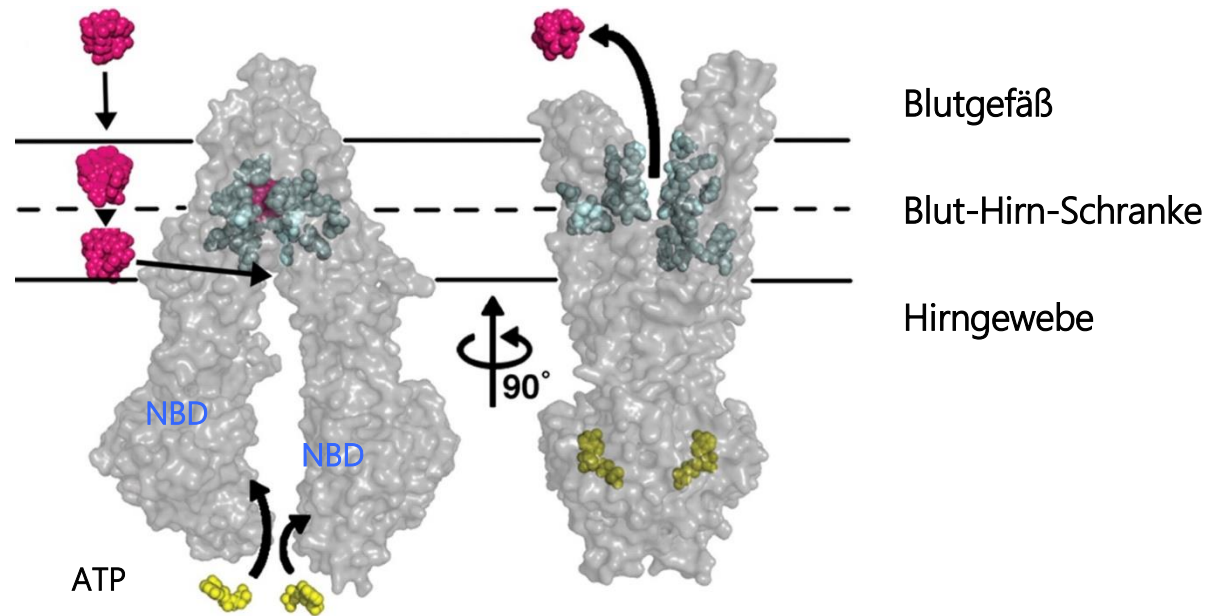


Durch Gentests lässt sich die Effizienz des Wächtermoleküls abschätzen

► je effizienter das Wächtermolekül, desto ineffizienter die Therapie

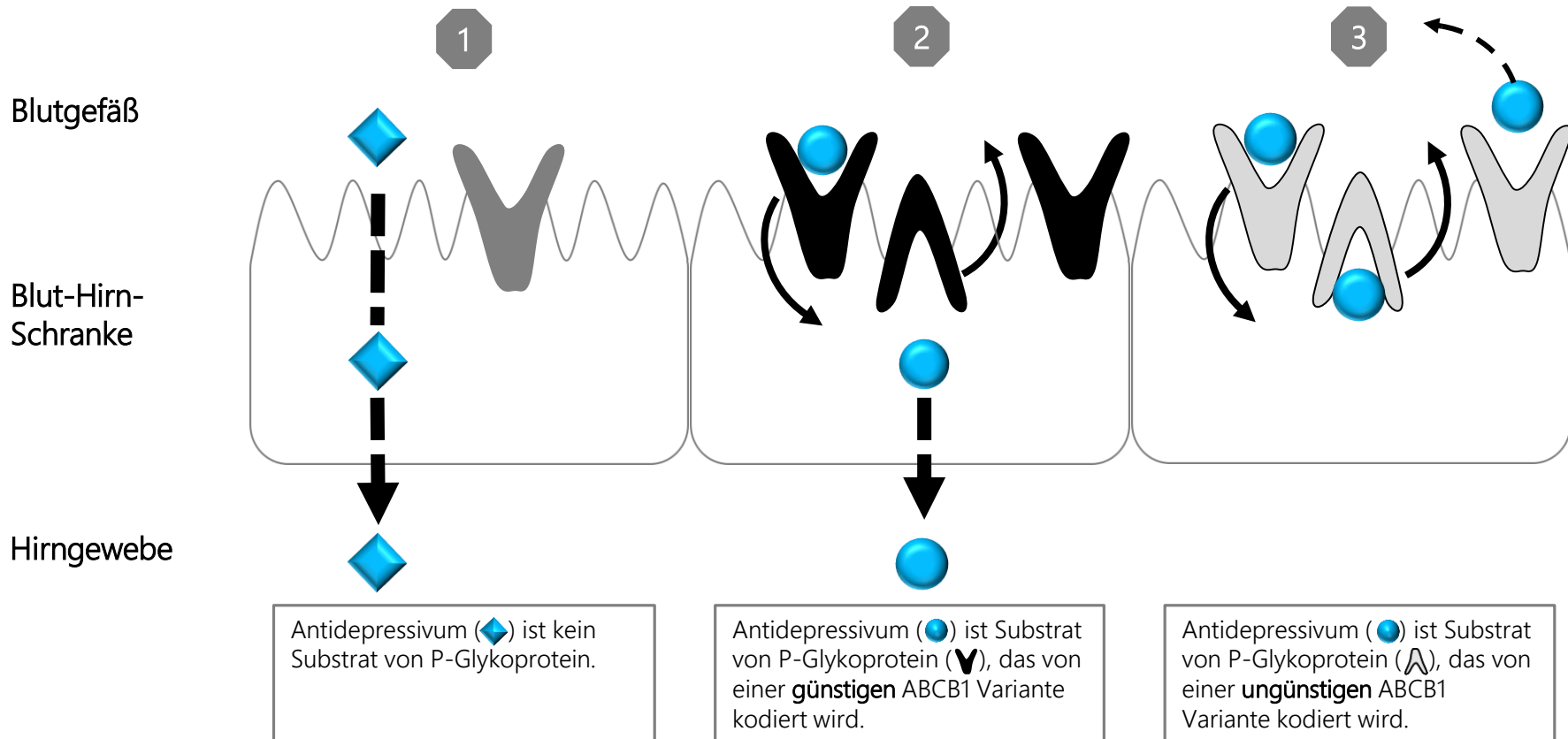
► Gentest ist Entscheidungshilfe für den Arzt

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



► P-Glycoprotein kodiert durch ABCB1

Schematische Darstellung der P-gp Funktion in Abhängigkeit vom ABCB1-Genotyp und der Substrateigenschaft des Antidepressivums



ABCB1 Genvarianten beeinflussen Eindringen von Antidepressiva in das Gehirn

Eine Vielzahl Antidepressiva sind P-gp Substrate:

- ❖ Paroxetin (Seroxat®)
- ❖ Citalopram (Cipramil®)
- ❖ Escitalopram (Cipralex®)
- ❖ Venlafaxin (Trevilor®)
- ❖ Amitriptylin & N-oxid (Saroten®, Equilibrin®)
- ❖ Nortriptylin (Nortrilen®)
- ❖ Trimipramin (Stangyl®)
- ❖ Sertralin (Zoloft®)
- ❖ Vortioxetin (Brintellix®)
- ❖ Levomilnacipran
- ❖ Vilazodon
- ❖ Hypericum (Johanniskraut)
- ❖ Duloxetine (sehr schwaches Substrat)

Beispiele für Non-Substrate:

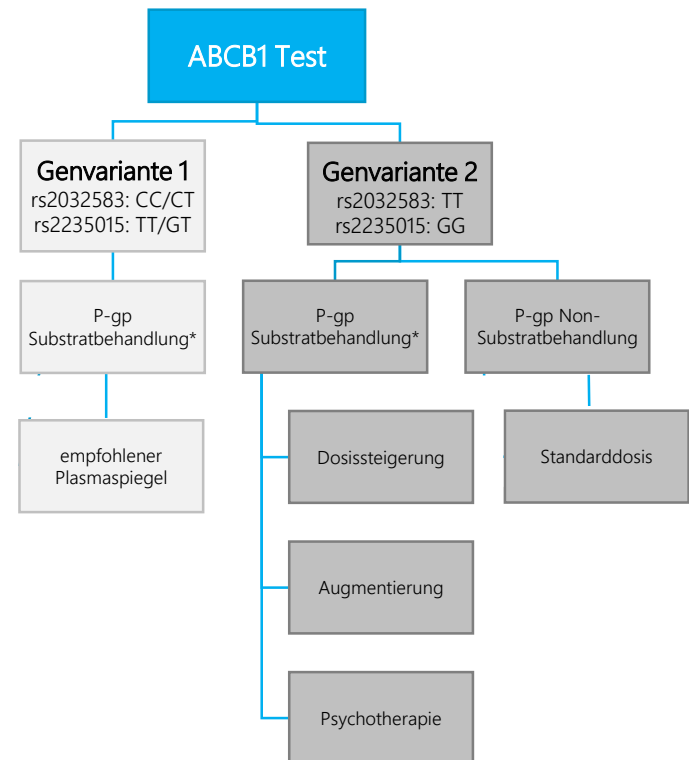
- ❖ Mirtazapin (Remergil®)
- ❖ Fluoxetin (Fluctin®)
- ❖ Agomelatin (Valdoxan®)
- ❖ Bupropion (Elontril®)
- ❖ Lamotrigin (Lamictal®)



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
- ❖ Bei seltenen (5-10%) unklaren Ergebnissen hat SNP1 (rs2032583) Vorrang



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



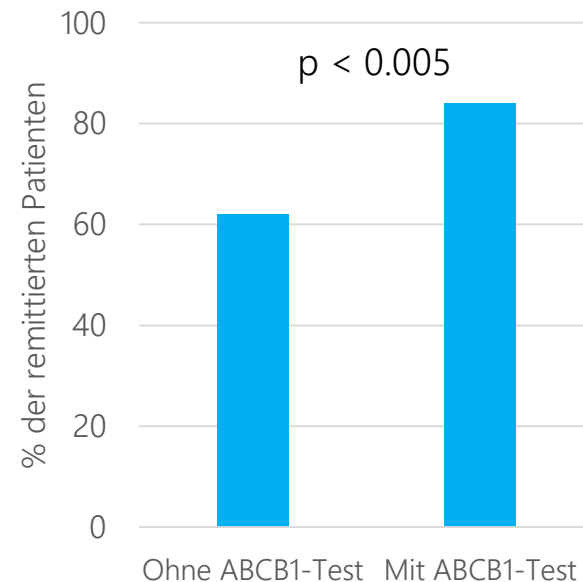
ABCB1-Test basierte Antidepressivabehandlung ist der erste Schritt zur individualisierten Depressionstherapie – Vorteile für Patienten und Ärzte

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



Standortbestimmung des DGPPN Referats Neurobiologie und Genetik

Tab. 1 Übersicht über pharmakokinetische Kandidatengene mit derzeit am besten belegter Assoziation mit Response auf und/oder Nebenwirkungen von Psychopharmaka

Gen	Variante	Assoziation	Referenzen
CYP2D6	UM, EM, IM, PM	Höhere Plasmaspiegel von Antidepressiva und Antipsychotika und höheres Risiko für Nebenwirkungen bei PM, niedrige Plasmaspiegel und häufiger Nonresponse bei UM	[6, 38, 39, 52]
		Höhere Plasmaspiegel und deutlich erhöhtes Risiko für Spätdyskinesien bei PM unter Antipsychotika, niedrigere Plasmaspiegel bei UM, insgesamt aber wenig Einfluss auf Response	
CYP2C19	UM, EM, IM, PM	Höhere Plasmaspiegel von Antidepressiva und höheres Risiko für Nebenwirkungen bei PM, niedrige Plasmaspiegel und häufiger Nonresponse bei UM	
ABCB1	rs2032582, rs2032583	Beide Varianten in Metaanalysen mit Antidepressivaresponse assoziiert	[15, 54]

UM „ultrarapid metabolizer“, *EM* „extensive metabolizer“, *IM* „intermediate metabolizer“, *PM* „poor metabolizer“



ABCB1-Test – Fakten in Kürze

- ❖ Wissenschaftler am Max Planck Institut für Psychiatrie haben 95 SNPs im ABCB1-Gen geprüft und 2 Varianten als klinisch besonders aussagekräftig identifiziert. Patienten mit SNP rs2032583 hatten viel häufiger Remission erreicht, wenn das C-Allel vorlag, als beim T-Genotyp.
- ❖ Eine Meta-Analyse, die 16 Studien mit 2695 Patienten einschloss, bestätigte auf hohem Signifikanzniveau ($1,5 \times 10^{-4}$), dass rs2032583 bei Vorliegen des C-Allels ein gutes Therapieergebnis bei Behandlung mit einem Substrat des P-gp Wächtermoleküls erwarten lässt.
- ❖ Die Schweizer Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD) hat daher zur Anwendung des ABCB1-Tests in ihren Behandlungsempfehlungen für akute Depression geraten.



Information für die Praxis

Gründe für Nichtansprechen auf ein Antidepressivum	Empfehlung
1 Das Medikament wird schlecht resorbiert und/oder schnell abgebaut	Plasmaspiegel, evtl. CYP450 testen
2 Das Medikament überwindet nicht ausreichend die Blut-Hirn-Schranke	ABCB1-Test
3 Der Wirkmechanismus des Medikaments greift nicht am krankheitsverursachenden Mechanismus an	Medikamentenwechsel mit anderem Wirkmechanismus oder Kombination von Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika



Personalisierte Medizin: Zukunftsperspektive

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



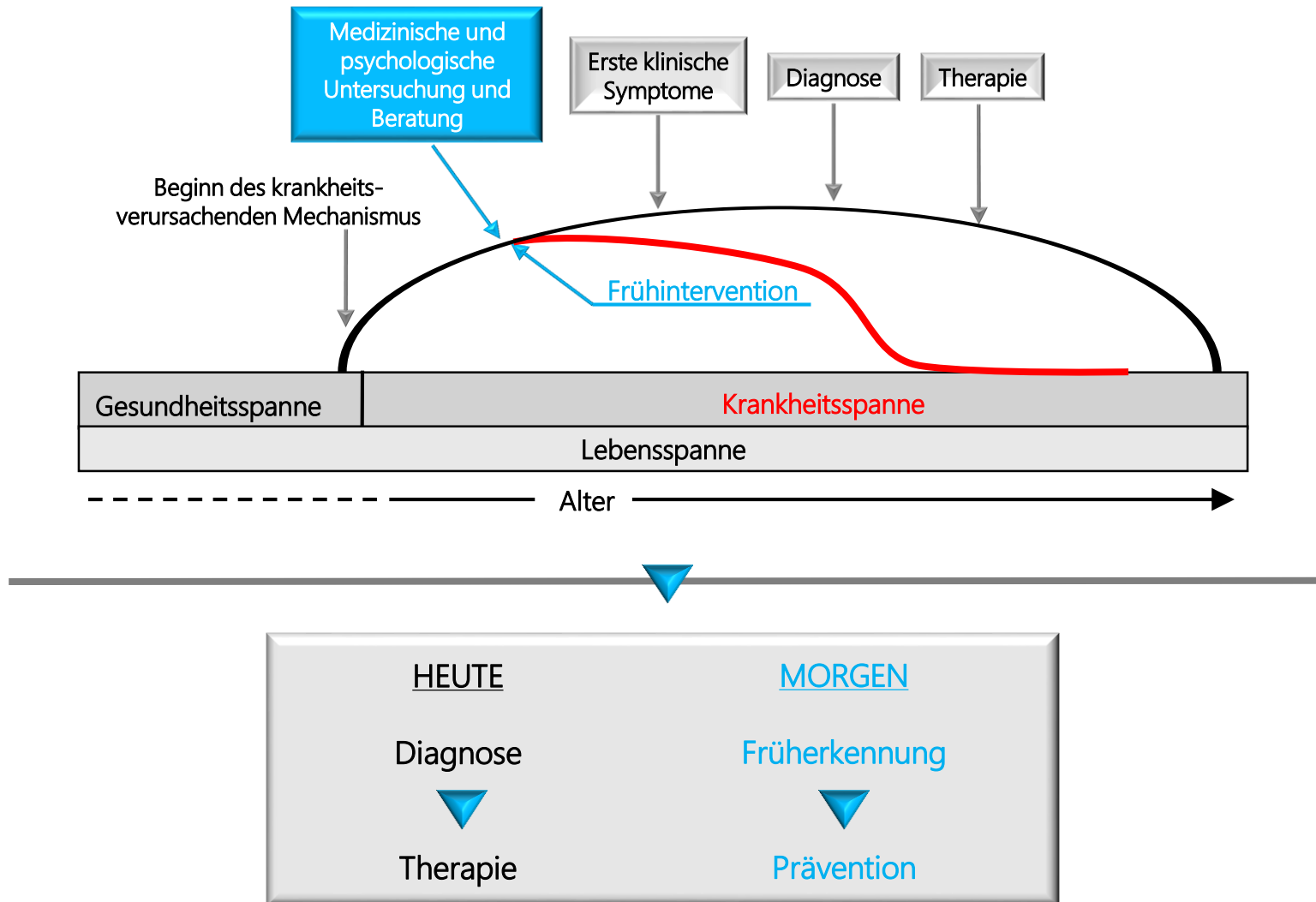
Präventionsmedizin wird Reparaturmedizin ablösen

Im Mittelpunkt stehen:

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



Die Zukunft: Paradigmenwechsel



Vielen Dank für Ihr Interesse!

Florian Holsboer

