

# Optimierung der Pharmakotherapie durch genetische Labordiagnostik

Kliniken für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik Solothurn  
8. November 2018

Florian Holsboer



## Fakten zur Depression

- ❖ Das Risiko jedes Einzelnen in seinem Leben an einer Depression zu erkranken ist 10 - 14% (EU/USA).
- ❖ Zu jedem Zeitpunkt sind 4 - 8% der Bevölkerung an Depression erkrankt, weltweit rund 300 – 400 Mio. Menschen (WHO).
- ❖ Jedes Jahr sterben etwa 1 Mio. Menschen an Suizid (WHO)
- ❖ Depression ist ein Hauptrisikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (x 3 - 4), Diabetes (x 3), Osteoporose (x 3) und Demenz, z.B. Alzheimer (x 2).
- ❖ Die Depression ist teuer: Hauptursache für AU-Tage und Frühverrentung. Die direkten und indirekten Kosten für Depression belaufen sich in Deutschland auf 22 Milliarden €/Jahr (Allianz). Im Jahr 2030 wird die Depression die größte sozioökonomische Belastung weltweit sein (WHO, OECD).

# 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 die Forschung und Entwicklung weltweit

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

## Ausgangslage:

---

- ❖ Trotz gleicher Diagnose kann der Krankheitsmechanismus ganz unterschiedlich sein.
- ❖ Ist der Krankheitsmechanismus 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: Spezifisch am Krankheitsmechanismus angreifende Medikamente!



▶ Es braucht:

Tiefgreifende Labordiagnostik  
Biomarker



Kausalmechanismus



Zielstruktur



Maßgeschneiderte Therapie



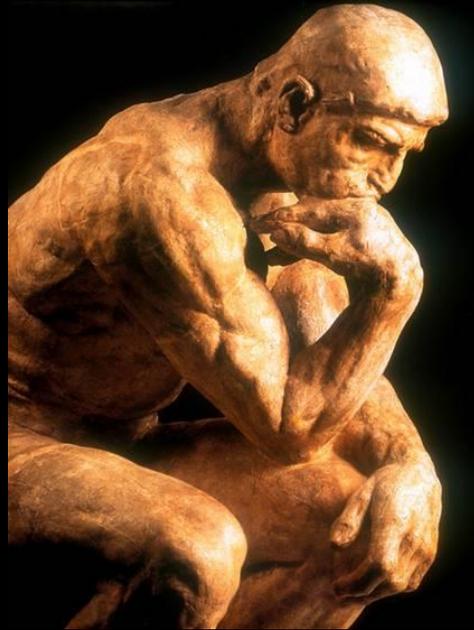
## Der Naturwissenschaftler als Seelenforscher

- ❖ 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:

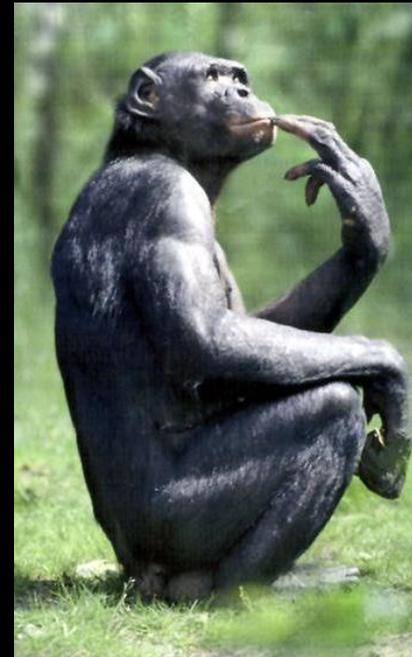
*„If the brain were so simple that we could understand it,  
we would be so simple that we couldn't“.*

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

## Die Medizin im Zeitalter der „Big Genomic Data“



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



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

- ❖ Das Hirn hat 100 Milliarden Nervenzellen, von denen jede bis zu 10.000 Kontaktpunkte mit anderen Nervenzellen hat, über die eine chemische Kommunikation mit unendlichen Wechselwirkungen möglich ist.
- ❖ Diese Netzwerke vollständig zu verstehen, ist uns nicht gegeben (Pugh 1973).
- ❖ Teilaspekte, wegen derer wir erkranken, sind der naturwissenschaftlichen Methodik zugänglich.

## Gen-Umwelt Interaktion – oder wie der Mensch „grosskopfert“ wurde



Mensch



Bonobo

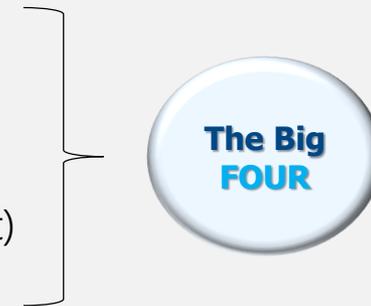
Gene agieren nicht alleine!

▶ Depression und Angsterkrankungen entstehen durch Gen-Umwelt Interaktion

## Anforderungen an innovative Antidepressiva

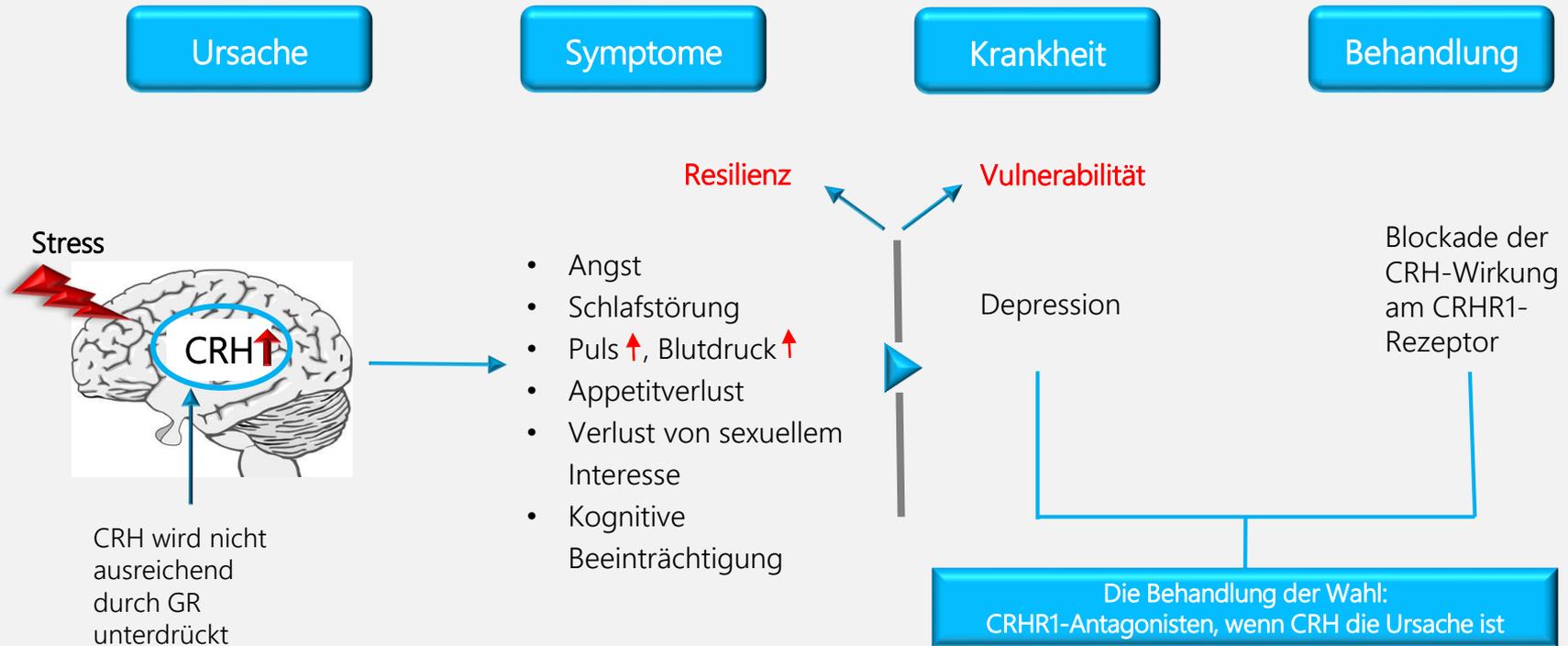
In einem Markt, der mit Generika auf der Basis von „me-too“ Antidepressiva gesättigt ist, wird sich eine Innovation nur durchsetzen, bei

- 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



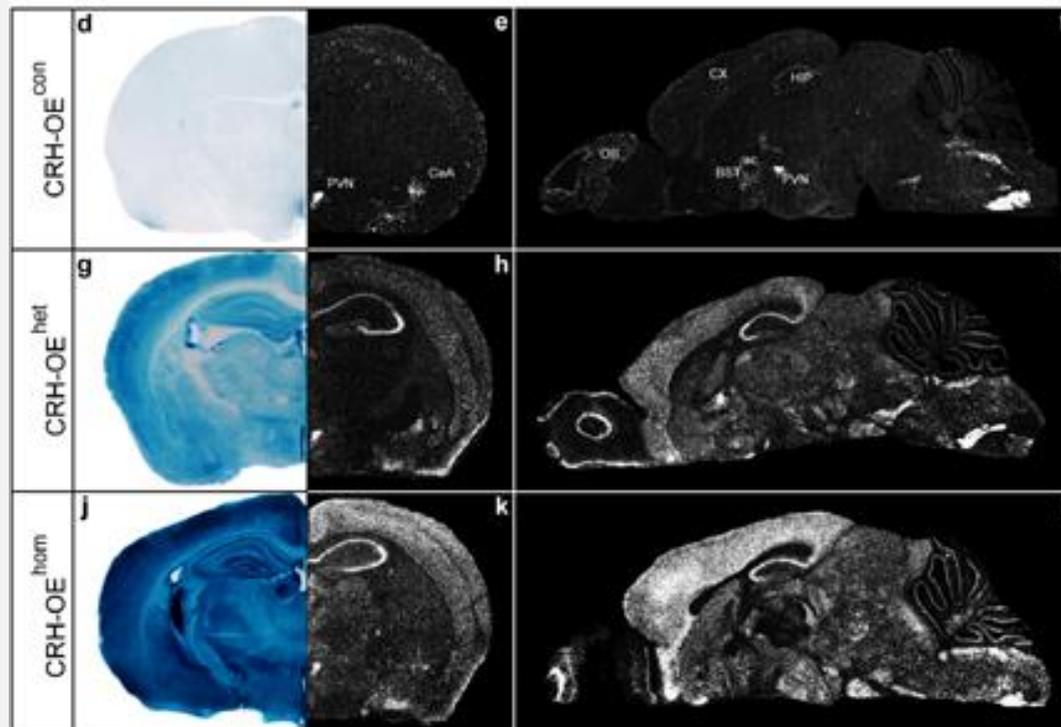
► Diese Hypothese hat große Anstrengungen in der Pharma-Industrie ausgelöst, mit dem Ziel oral verfügbare CRHR1-Antagonisten zu entwickeln.

## 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**

Durch Gentechnologie wird im Mausgenom das depressionsauslösende CRH überaktiviert



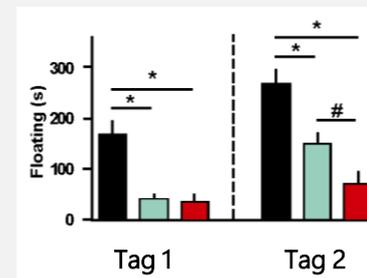
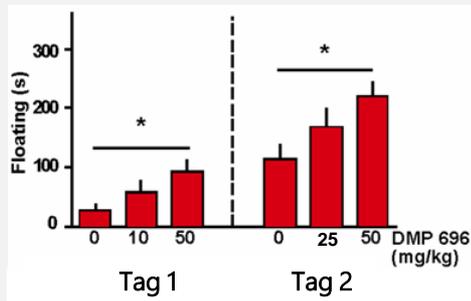
► Die CRH Überexpression ist auf das zentrale Nervensystem beschränkt

# 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



■ wildtyp Kontrolle  
■ transgen (heterozygot)  
■ transgen (homozygot)

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

# 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.

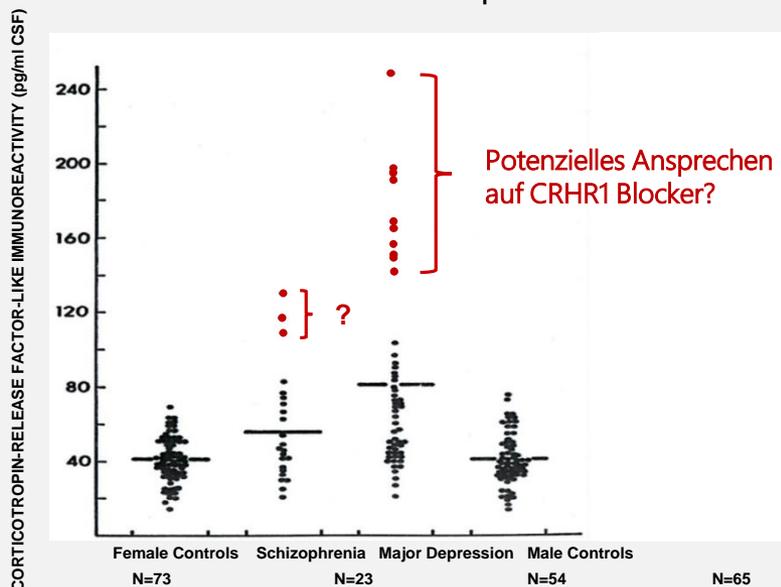
---

Ziel:

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

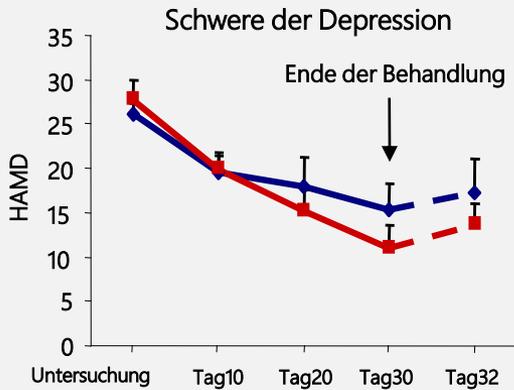
# Die klinische Diagnose offenbart nicht, bei wem CRH die Krankheit verursacht

CRH-Konzentration in der Zerebrospinal Flüssigkeit von Patienten mit Depression



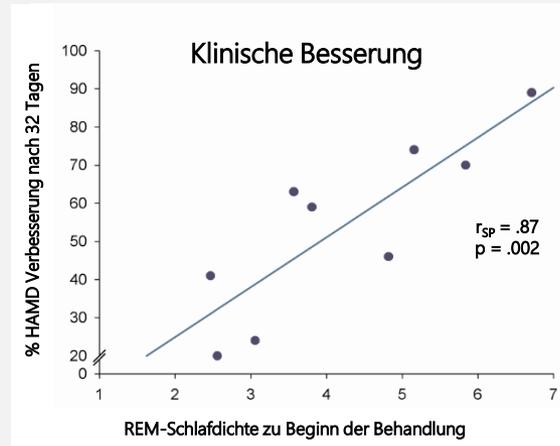
- ❖ Ein CRH-Blocker wird nur bei denjenigen Patienten wirken, die im Gehirn zuviel CRH produzieren
- ❖ Diese Patienten werden durch die heutigen Diagnosen nicht identifiziert

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

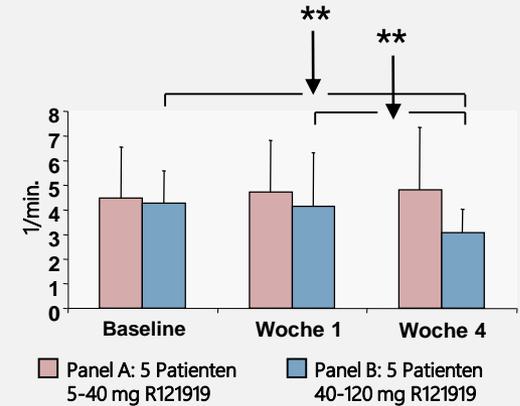


CRHR1 Antagonist verbessert depressive Symptomatik

Zobel et al., JPR (2000)



Therapie mit CRH Rezeptorblocker bei Depression



CRHR1 Antagonist reduziert REM-Schlaf?



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

# 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 **durch einen einfachen Labortest** 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.

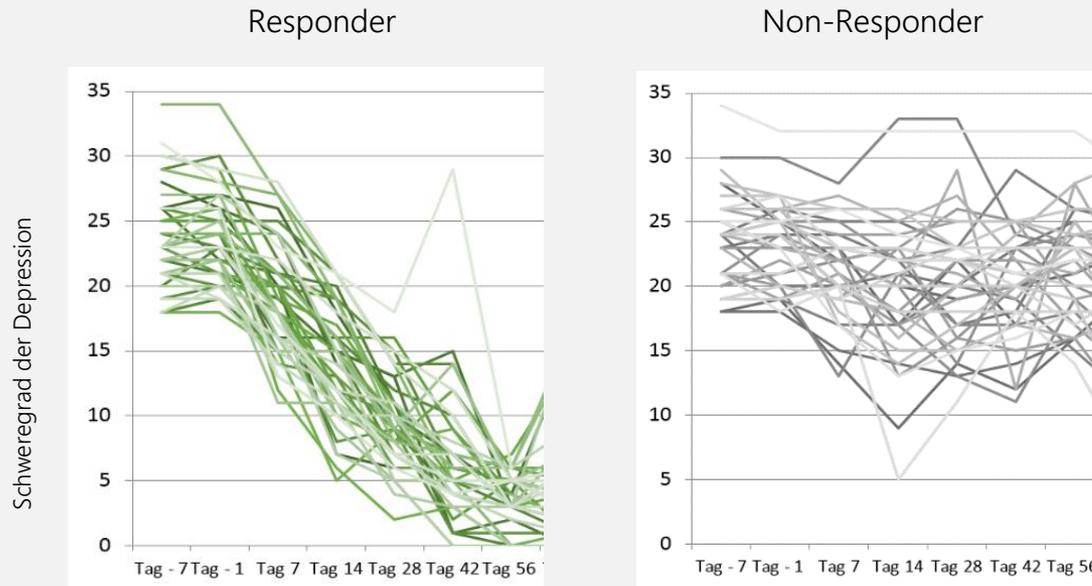
---

## Ziel:

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

## Entdeckung und Entwicklung eines CRH-Genests

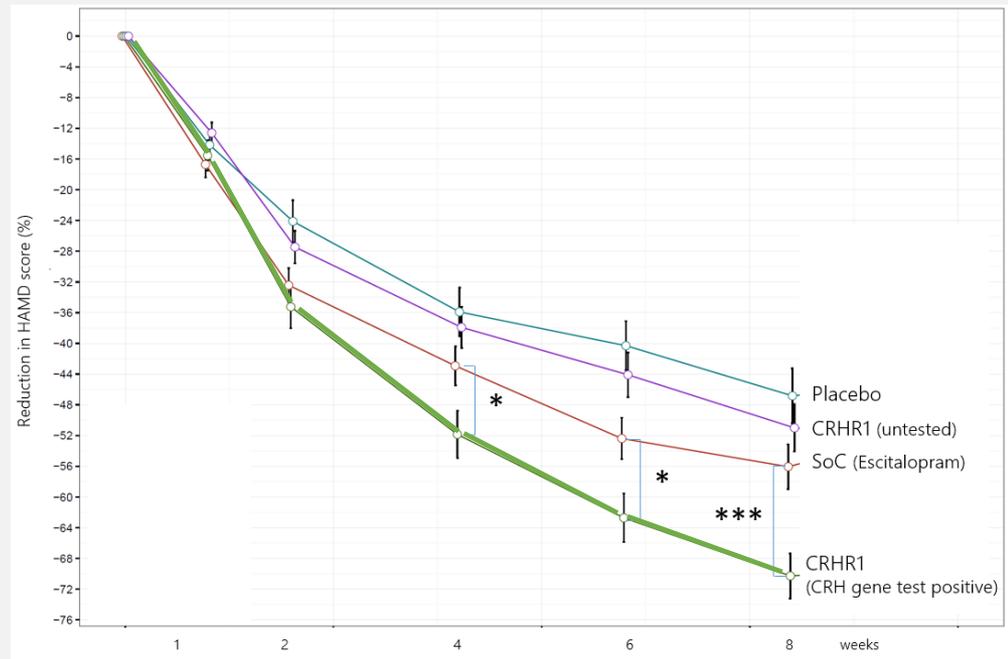
Genetische Unterschiede zwischen Patienten, die in einer kontrollierten klinischen Studie (n = 300) auf einen CRHR1-Antagonisten ansprechen, oder nicht ansprechen.



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-Gentest 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) (Responder)
- Höhere Remissionsraten (54% versus 25% SC) (Symptomfreiheit)
- Weniger Nebenwirkungen (0.8% versus 4.3% SC)

### Innovation ist gegeben bei:

---

- Schnellerer Wirkung ✓
- Höheren Ansprechraten ✓
- Höheren Remissionsraten ✓
- Weniger Nebenwirkungen ✓

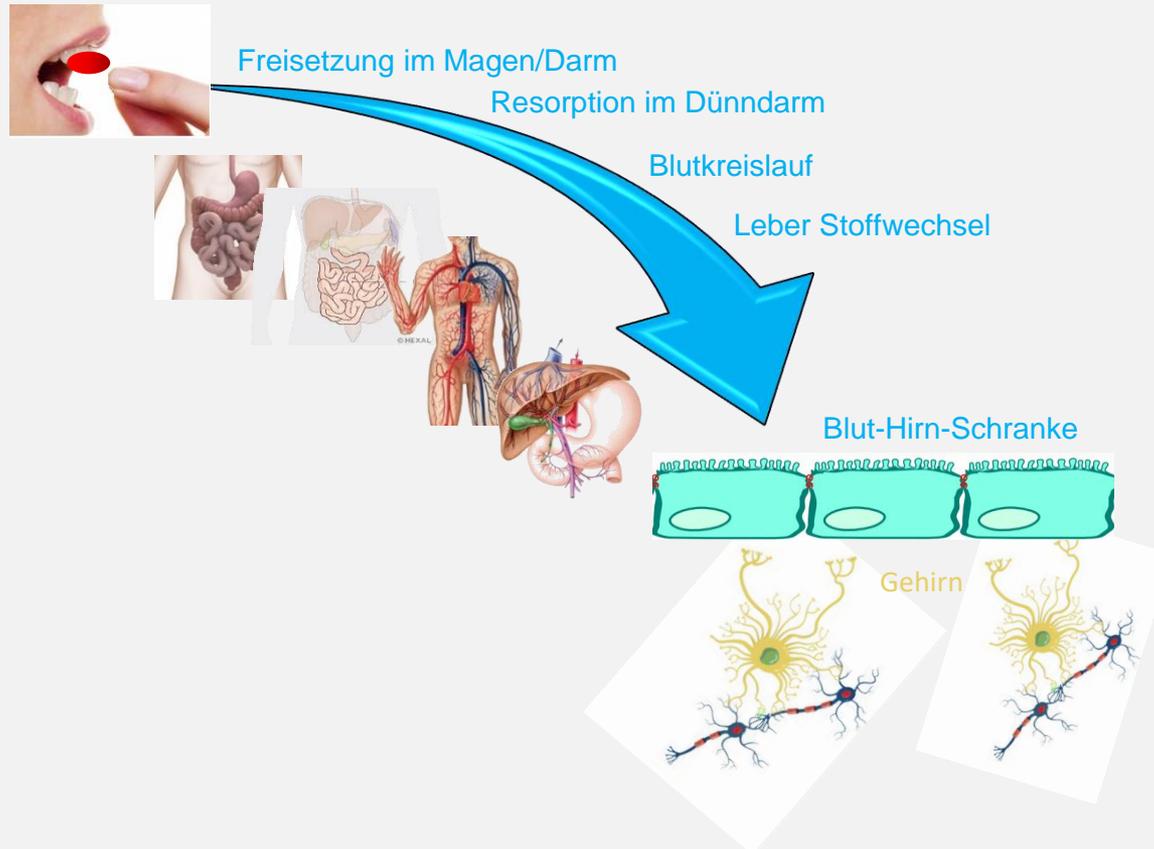
**CRH-Test + CRHR1-Antagonist = Innovation**  
(Companion-Test) (spezifischer Wirkmechanismus)

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

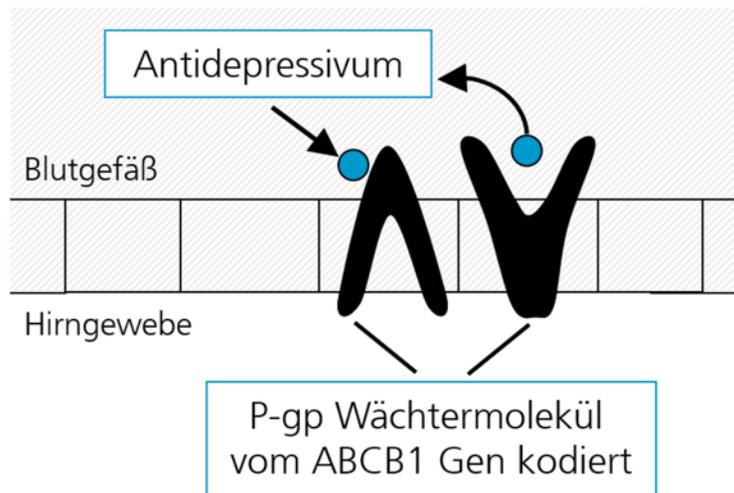
---

▶ Die Zukunft der personalisierten Depressionstherapie  
hat begonnen

# Antidepressiva: Eine langer Weg bis zum Wirkort



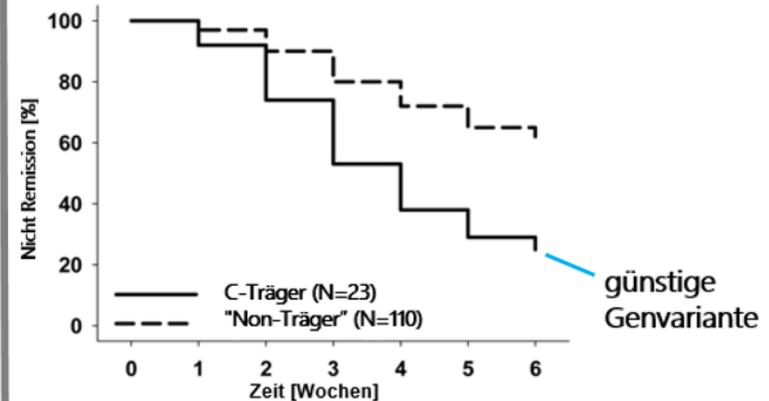
# Genetisch festgelegte Effizienz der „Wächtermoleküle“ bestimmt die klinische Wirkung von Antidepressiva



Wächtermoleküle verhindern den Eintritt vieler chemischer Substanzen in das Gehirn.

- ▶ auch von Antidepressiva, wenn sie ein Substrat des P-gp sind

Antidepressivum wird vom „Wächtermolekül“ erkannt (=Substrat)



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

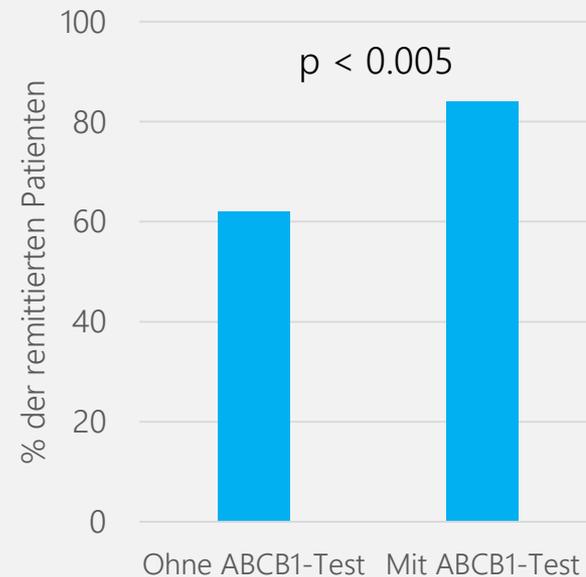
### Vorteile für Patienten und Ärzte

---

- ❖ 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

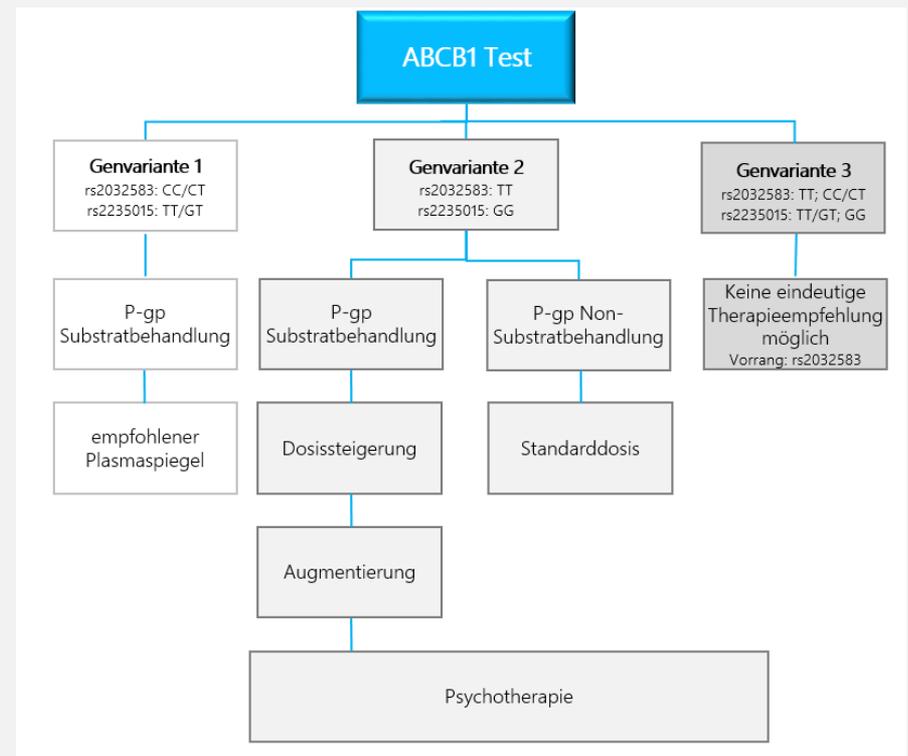
---



# 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
- ❖ Genvariante 3:  
Bei seltenen (5-10%) unklaren Ergebnissen hat SNP1 (rs2032583) Vorrang



**P-gp Substrat:**

Antidepressivum das von P-gp-Transporter erkannt wird

## Information für die Praxis

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

# 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 (Viibryd®)
- ❖ Hypericum (Johanniskraut)
- ❖ Duloxetin (Cymbalta®) - sehr schwaches Substrat

## Beispiele für Non-Substrate:

---

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

## Der ABCB1-Test hilft schneller das richtige Medikament in der richtigen Dosis zu wählen

- ❖ Das ABCB1-Testergebnis informiert, ob das Antidepressivum die Blut-Hirn-Schranke überwindet oder nicht.
- ❖ Vorteile: Ein einfach durchzuführender Gentest ermöglicht:
  - Raschere Wirkung des Antidepressivums
  - Höhere Remissionsraten (symptomfrei)



- ❖ Eine Metaanalyse an über 2600 Patienten bestätigt den klinischen Vorteil.
- ❖ Der Test ist in der Schweiz, in Deutschland und Frankreich bereits auf dem Markt.

## Personalisierte Medizin: Zukunftsperspektive

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

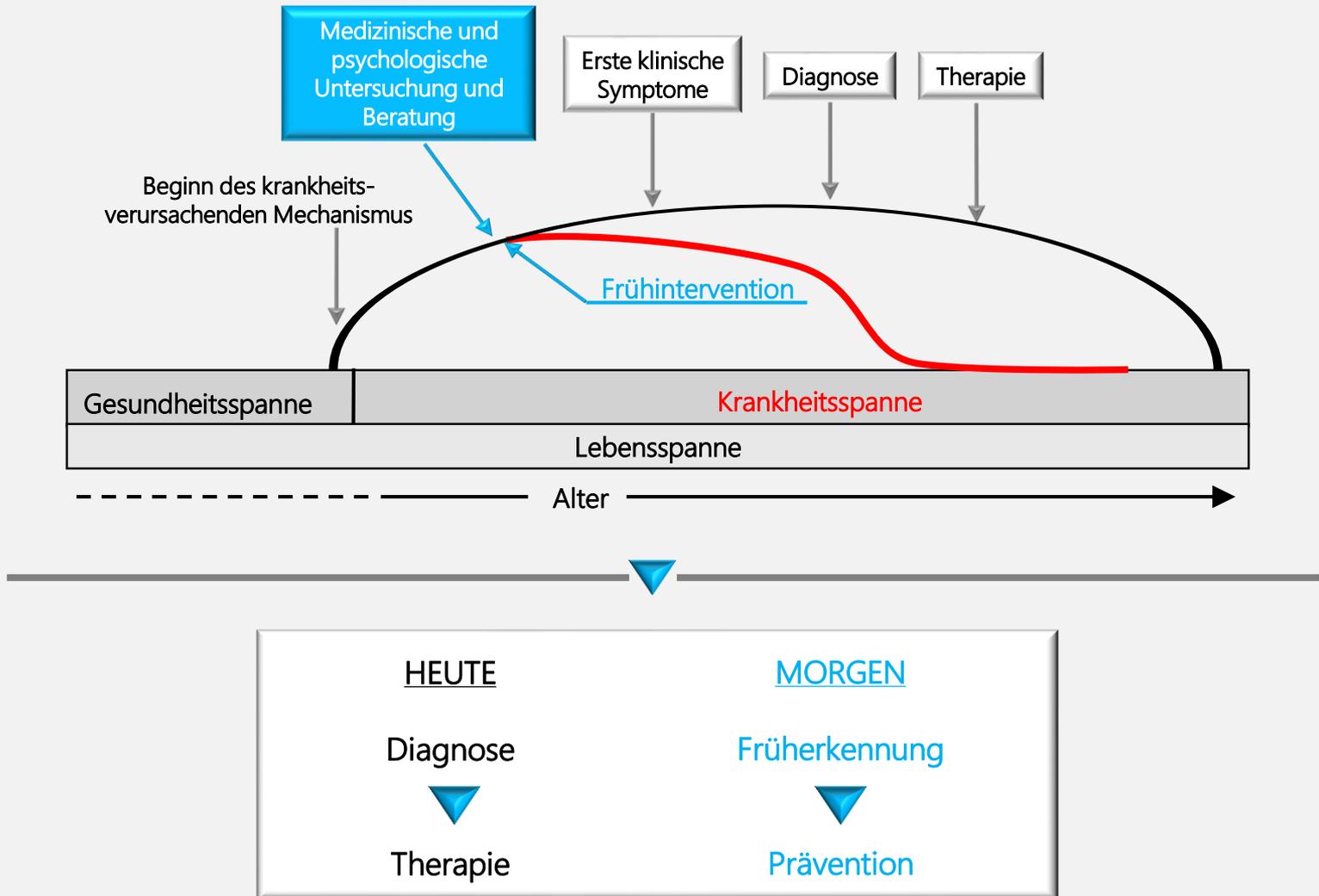


Präventionsmedizin wird Reparaturmedizin ablösen

Im Mittelpunkt stehen:

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

# Die Zukunft: Paradigmenwechsel



## 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)

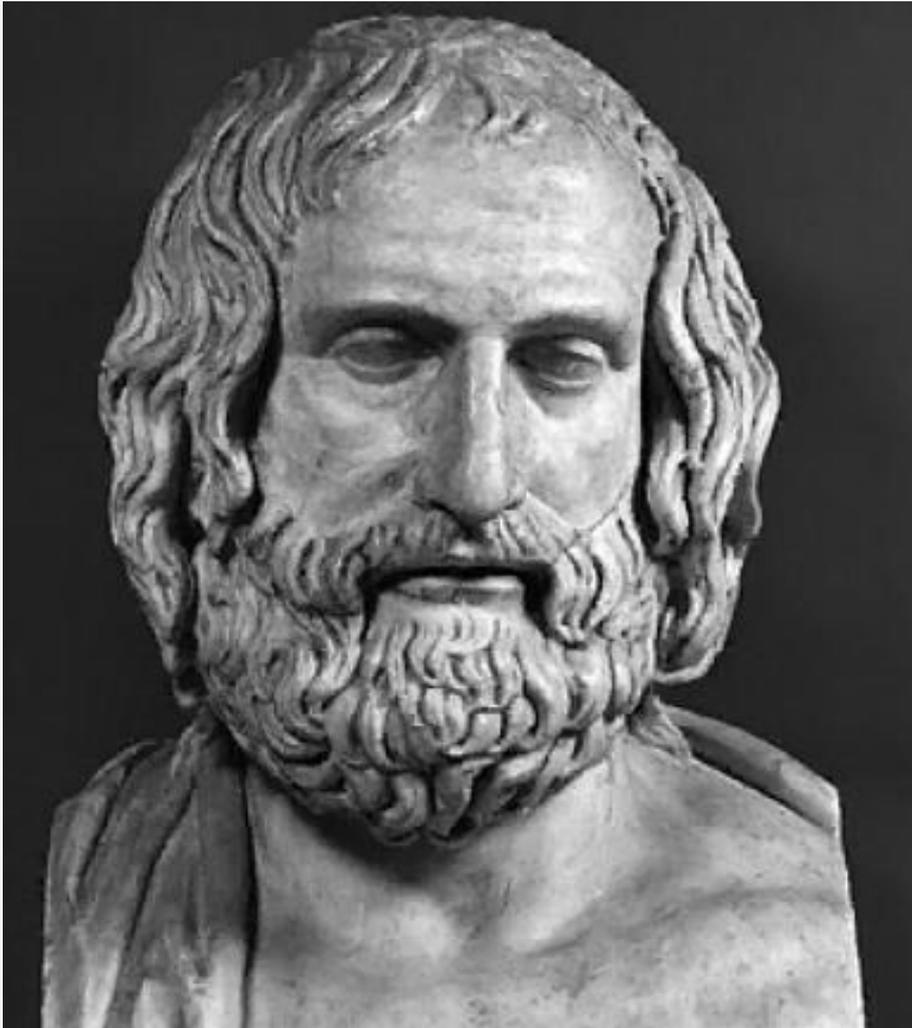
## Personalisierte Medizin – Die wahren Herausforderungen

- ❖ 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



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 Solothurn!

