

Personalisierte Medizin – eine Chance für bessere Depressionstherapie

Hauptstadtkongress
Berlin, 9. Juni 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

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“

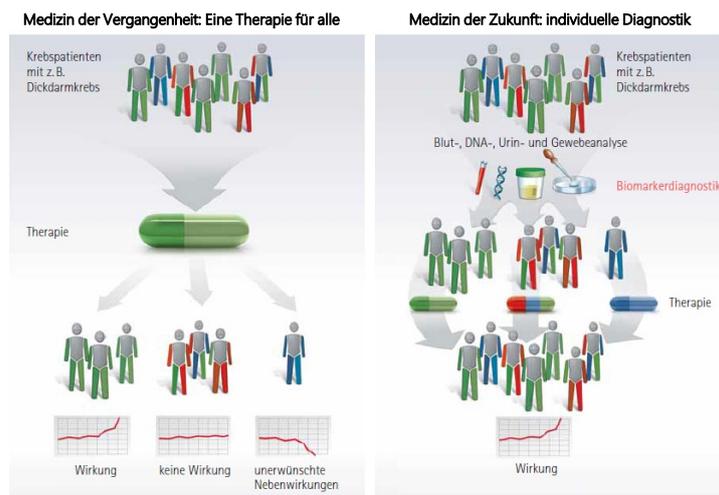
und:

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

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



Bereits Gegenwart: 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 %

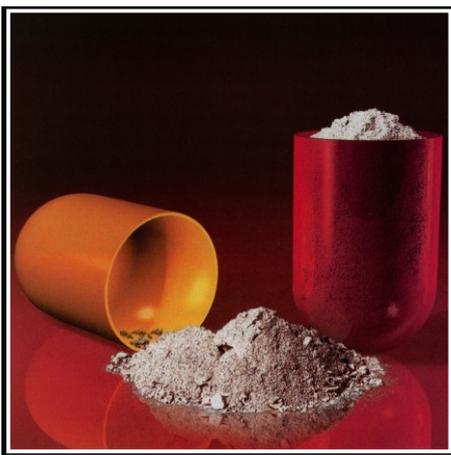
	Europa		USA		Japan	
	MW	Bereich	MW	Bereich	MW	Bereich
Affektive Störung						
Alle	16,3	14.0-18.6	20,8	20.2-21.4	5,6	4.1-7.6
Depression	13,2	7.8-21.0	17,7	16.6-19.2	4,2	2.9-6.6
Dysthymie	4,1	3.7-4.5	2,5	2.2-2.8	1,4	-
Bipolare Störung	2,3	0.2-6.0	4,2	3.9-4.4	0,4	0.1-0.7
Angsterkrankungen						
Alle	19,1	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-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

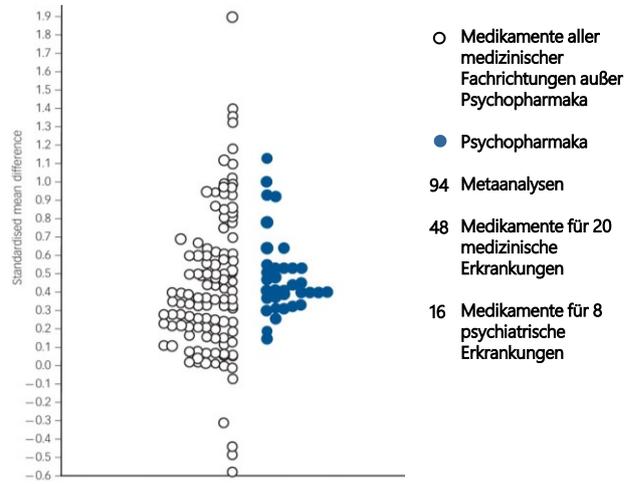


Effektstärke von Psychopharmaka im Vergleich zu anderen Medikamenten

▶ Die Effektstärken unterscheiden sich nicht

aber:

Absolute Responder-differenz aktive Substanz versus Placebo: nur 10-15%



Leucht et al., 2011



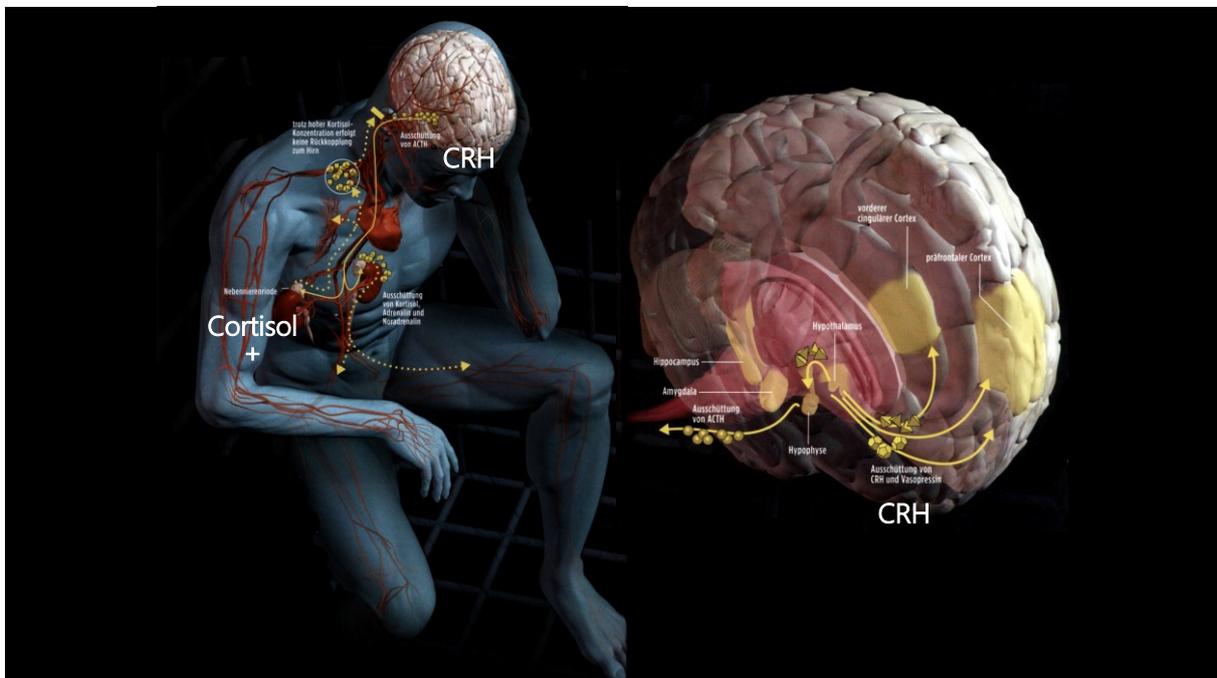
Rückzug der Pharmaindustrie von der Depressionsforschung

- 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**

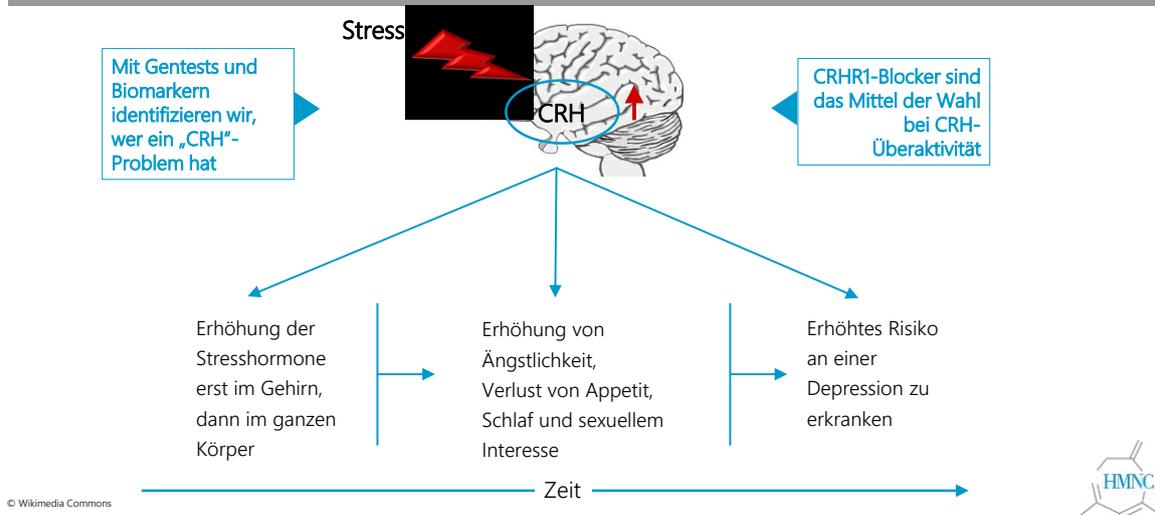


Hemmnisse für Innovation in der Antidepressivaforschung

- **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**

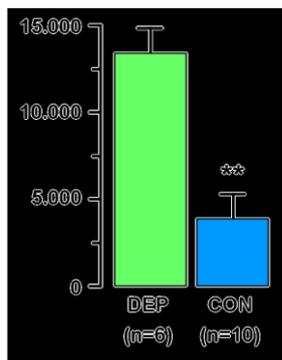


Stress erhöht die Freisetzung von CRH aus Nervenzellen, die uns "fit" zum bewältigen der bedrohlichen Situation machen

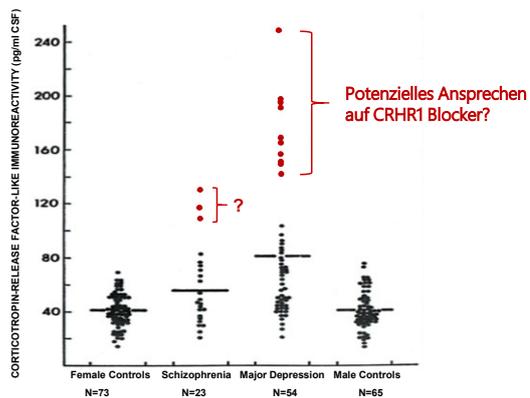


Corticotropin freisetzendes Hormon (CRH) ist in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Depression erhöht

Gesamtzahl der CRH Neuronen



CRH-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Depression

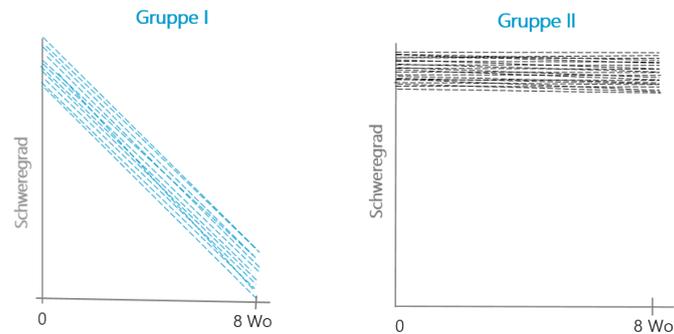


Raadtsheer, Purba, Heuser, Nemeroff (1990ies)



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

Aus IP-Schutzgründen nur schematisch

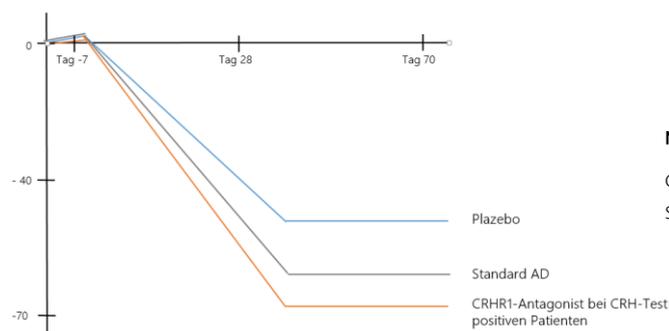


► Genomweite DNA-Analysen erlauben die beiden Gruppen zu differenzieren.



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

Aus IP-Schutzgründen nur schematisch



Nebenwirkungen:

CRHR1 Blocker 0.8%
Standard Antidepressivum 4.3%

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



Voraussage für gutes klinisches Ansprechen auf der Grundlage des CRH Genchips von HMNC

	Sensitivität	Spezifität
CRHR1 Antagonist	90%	84%
SSRI	57%	41%
Plazebo	60%	40%



CRHR1-Antagonisten: Die neue Strategie von HMNC

- 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)

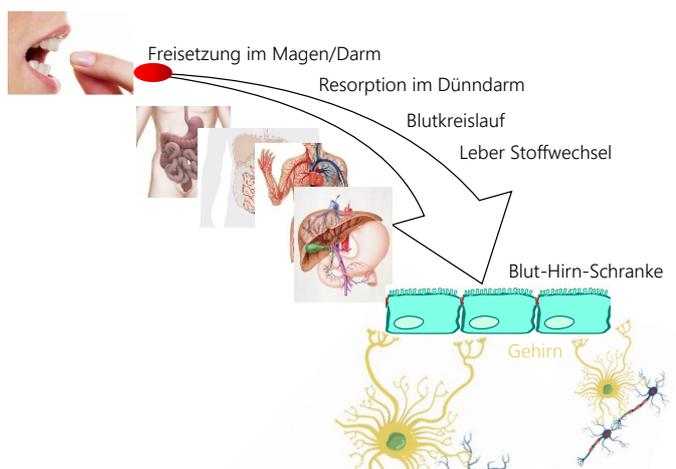


Personalisierte Depressionstherapie ist keine „Zukunftsmusik“,
es gibt sie schon

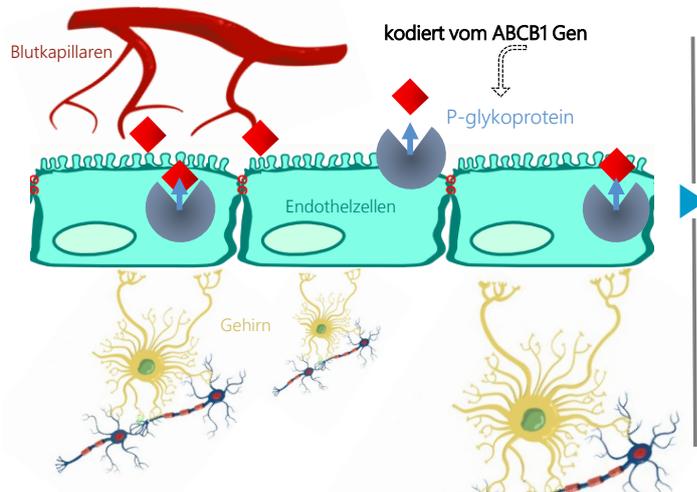
▶ Die Zukunft der personalisierten Depressionstherapie
hat begonnen



Antidepressiva - ein weiter Weg bis zum Wirkort



ABCB1 Genvarianten beeinflussen Eindringen von Antidepressiva in das Gehirn



Die Funktion des P-gp besteht darin, das Eindringen seiner Substrate in das Gehirn zu behindern, indem es sie aktiv zurück ins Blut pumpt.

Je nach vorliegender ABCB1 Genvariante arbeitet das Transporterprotein stärker oder schwächer.



ABCB1 Genvarianten beeinflussen Eindringen von Antidepressiva in das Gehirn

Eine Vielzahl Antidepressiva sind P-gp Substrate:

- ◆ Paroxetin (Seroxat ®)
- ◆ Citalopram (Cipramil ®)
- ◆ Escitalopram (Cipralext ®)
- ◆ Venlafaxin (Trevilor ®)
- ◆ Amitriptylin&-oxid (Saroten®, Equibrin®)
- ◆ Nortriptylin (Nortrilen ®)
- ◆ Trimipramin (Stangyl ®)
- ◆ Sertralin (Zoloft ®)
- ◆ Vortioxetin (Brintellix ®)

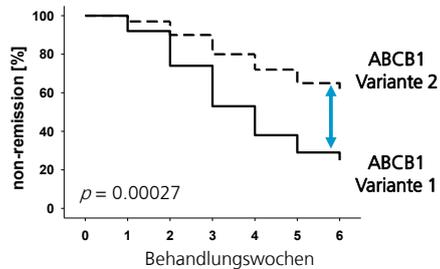
Beispiele für Non-Substrate:

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



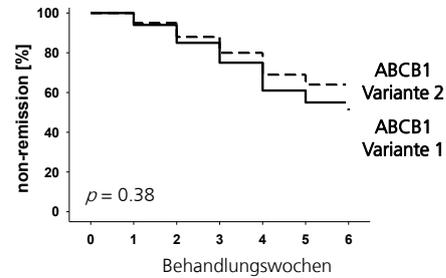
Studien bestätigen den Zusammenhang von ABCB1 Genvarianten mit antidepressivem Behandlungserfolg I

BEHANDLUNG MIT SUBSTRATEN



- ▶ Patienten mit Genvariante 1, die mit Substraten behandelt werden, haben höhere Remissionsraten in kürzerer Zeit (links).

BEHANDLUNG MIT NON-SUBSTRATEN



- ▶ Der Effekt verschwindet unter Behandlung mit Non-Substraten (Uhr et al., 2008)



Studien bestätigen den Zusammenhang von ABCB1 Genvarianten mit antidepressivem Behandlungserfolg II

META-ANALYSE

- Zahlreiche internationale 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)

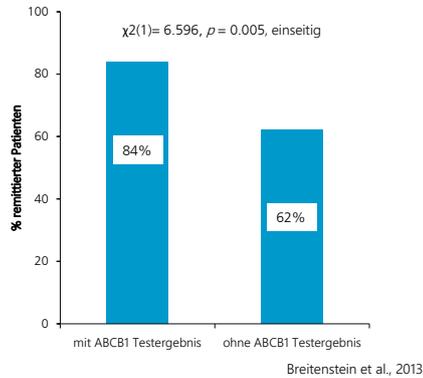
Zusammenhang von ABCB1 Genvarianten mit Therapieansprechen auf Substrate	N	P-Wert
--	---	--------

Über alle Studien hinweg	2037	0.035*
Stationäre Patienten	485	1.5x10⁻⁰⁵**
		<i>p < 0.05*</i>
		<i>p < 0.0017**</i>



Studien bestätigen den Zusammenhang von ABCB1 Genvarianten mit antidepressivem Behandlungserfolg III

REMISSIONSRATEN GETESTETER VS. NICHT GETESTETER PATIENTEN



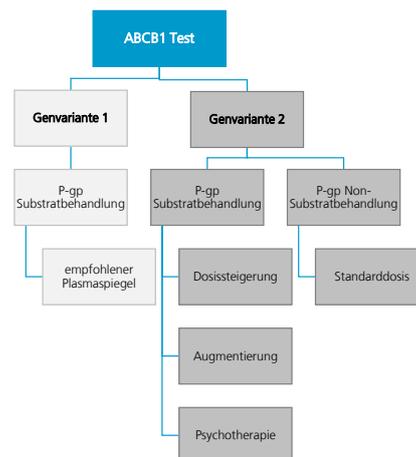
Patienten, deren ABCB1 Genotypbefund dem behandelnden Arzt zu Behandlungsbeginn bekannt war, hatten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik signifikant **höhere Remissionsraten**, als Patienten deren Testergebnis dem Arzt unbekannt war.



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 (1) das Medikament ist ein Substrat des P-Gp, (2) der empfohlene Plasmaspiegelbereich nicht überschritten wird
- Bei denjenigen Patienten bei denen die **Genvariante 2** vorliegt, empfiehlt sich die Anwendung forcierter Therapieoptionen



Die ABCB1 geleitete Psychopharmakotherapie ermöglicht eine verbesserte, personalisierte Depressionsbehandlung I

VORTEILE FÜR PATIENTEN

Die Anwendung des ABCB1 Test führt zu :

- einer **besseren Vorhersage** des Behandlungserfolges und dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen (Ray et al., 2015)
- **höheren Remissionsraten** (Breitenstein et al., 2014)
- **schnellerem Heilungseintritt** (Uhr et al., 2008)



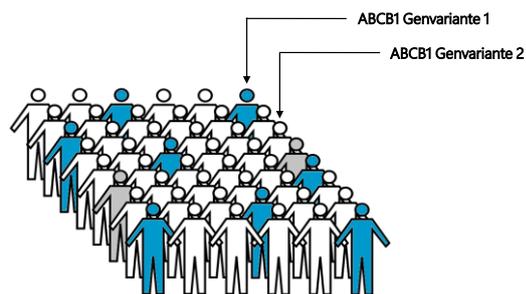
SCHNELLER RICHTIG!



Die ABCB1 geleitete Psychopharmakotherapie ermöglicht eine verbesserte, personalisierte Depressionsbehandlung II

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 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 Nicht-Remission bedeutsamer Prädiktor für Rückfall ist (Judd et al., 1995; Paykel et al., 1995)
- Erhöhte Remission führt zu Reduktion von AU Tagen

- ▶ Helsana Versicherungen AG erstattet ABCB1-Testung in der Schweiz ab September 2016
Private Krankenkassen in Deutschland erstatten Leistung



Vielen Dank für Ihr Interesse!

Florian Holsboer

