

# Personalisierte Medizin: Für die Psychiatrie nicht Zukunftsmusik, sondern bereits Gegenwart

IACULIS

Zürich, 19. 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

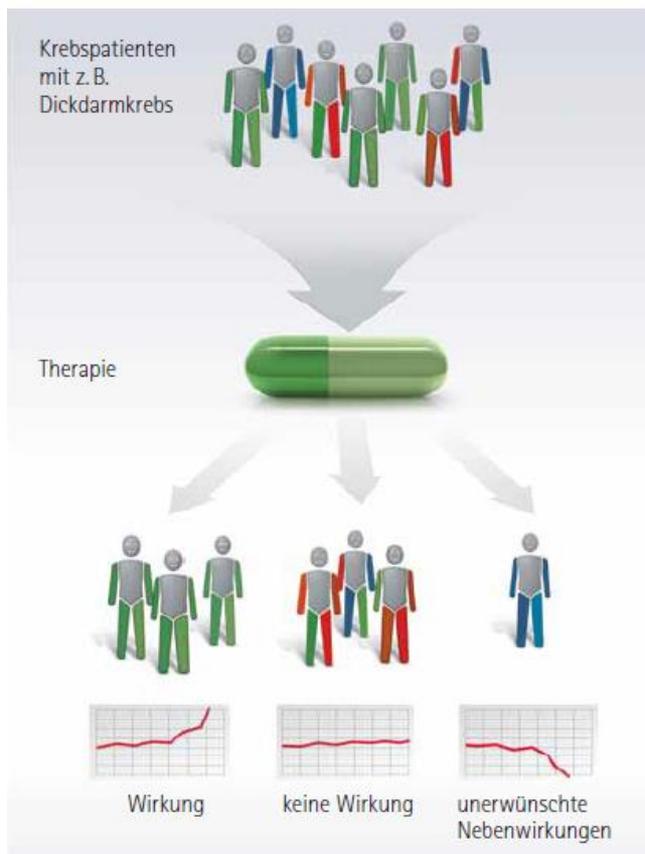


Maßgeschneiderte Therapie

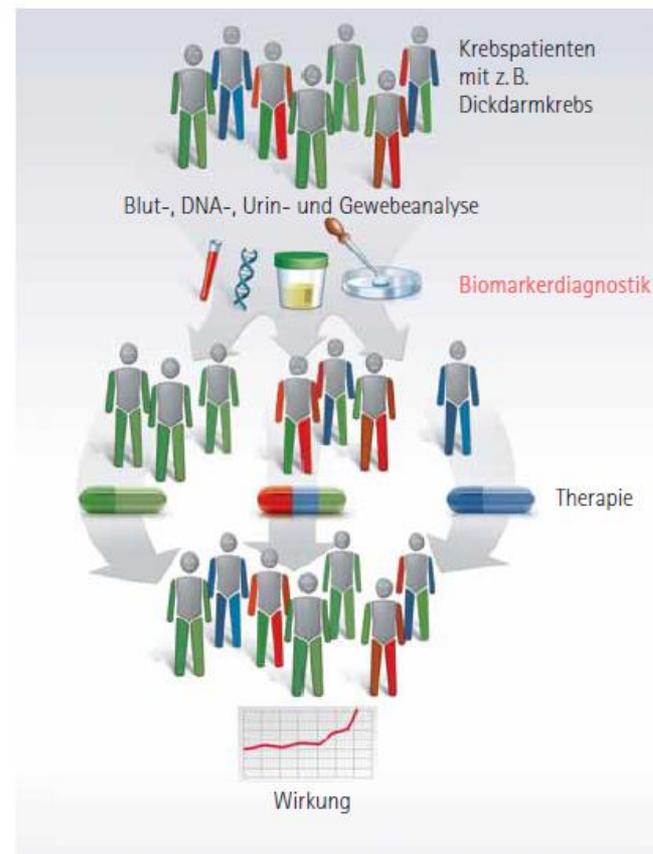


# Zukunft: Labordiagnostik lenkt Krebstherapie

## 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**



# 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



**Psycho-Gutachter  
zerstören  
Familien**

**Milliardengeschäft:  
Gefährliche  
Psychopillen**

**Psychiatrie =  
organisierte  
Freiheitsberaubung**

**PSYCHOPILLEN  
zerstören  
LEBENSWILLEN**

**Tödliche Allianz:  
Psychiatrie &  
Pharmaindustrie**



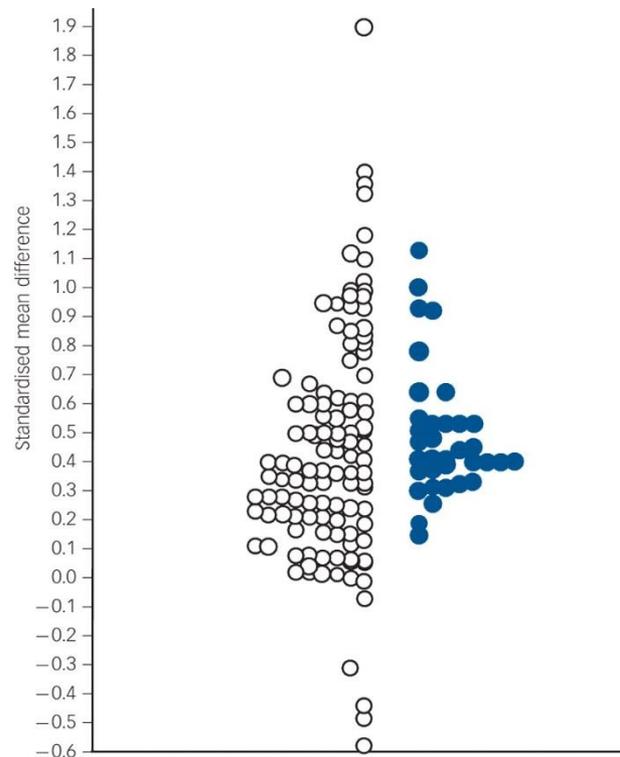
**NICHT GESTELLT  
RUHIG GEBEN**

# Effektstärke von Psychopharmaka im Vergleich zu anderen Medikamenten

▶ Die Effektstärken unterscheiden sich nicht

aber:

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



○ Medikamente aller medizinischer Fachrichtungen außer Psychopharmaka

● Psychopharmaka

94 Metaanalysen

48 Medikamente für 20 medizinische Erkrankungen

16 Medikamente für 8 psychiatrische Erkrankungen

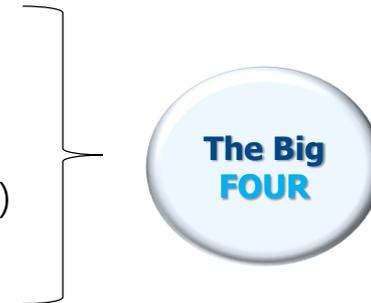
Leucht et al., 2012)

▶ Eine aktuelle Netzwerk-Metaanalyse unter Berücksichtigung von 522 kontrollierten Studien mit insgesamt 116.477 Patienten zeigte, dass alle 21 geprüften Antidepressiva der Anwendung von Plazebo 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

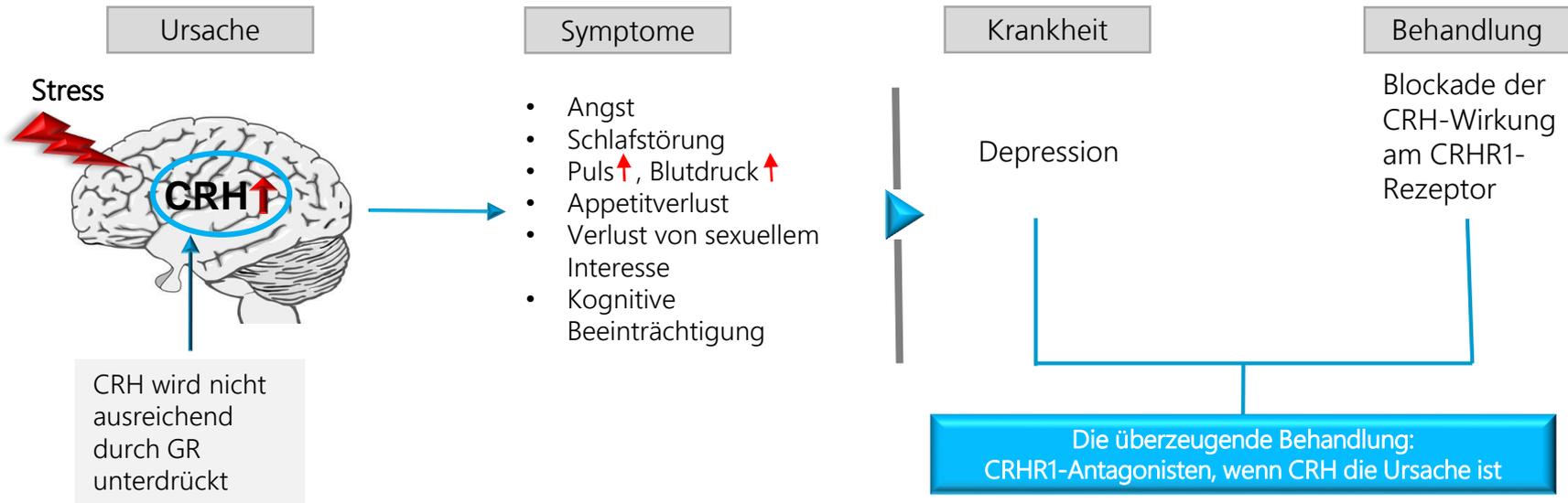
- schnellerer Wirkung
- höheren Ansprechraten (Responder)
- höheren Remissionsraten (Symptomfreiheit)
- weniger Nebenwirkungen



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

# Die CRH – Hypothese und personalisierte Therapie

CRH = Corticotropin Releasing Hormone



► 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

---

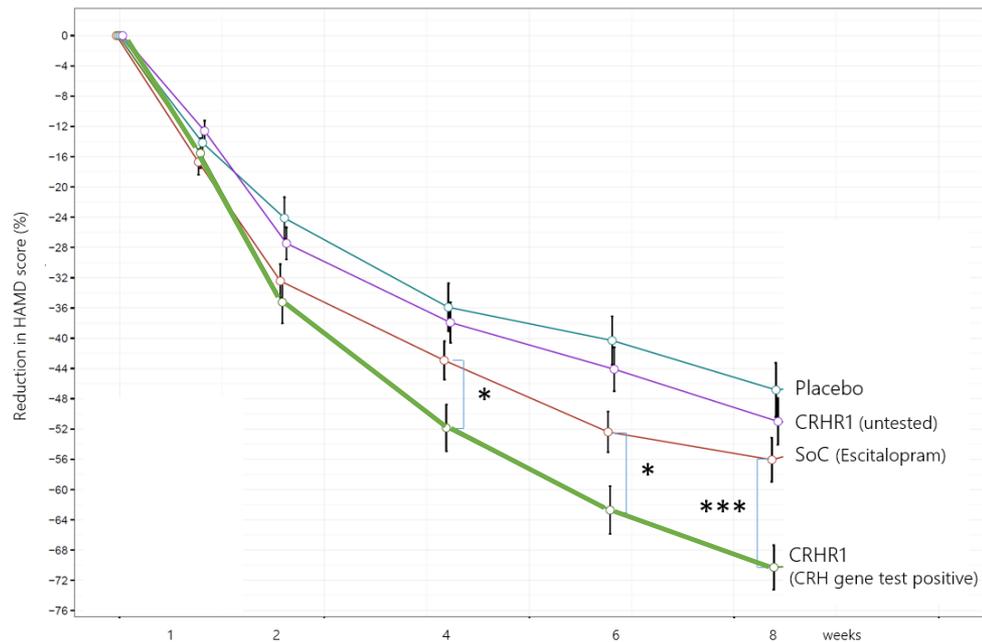
## Ziel:

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



# 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)



# Bereits 1961 und 1964 berichtet Jules Angst von Pharmakogenetik

*Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli, Zürich (Schweiz);  
Direktor: Professor Dr. med. M. Bleuler*

## **Antidepressiver Effekt und genetische Faktoren**

Von J. Angst

Die Wirkung eines Pharmakons hängt von zahlreichen Variablen ab, die bisher nur teilweise wissenschaftlich faßbar sind. Besonders beim Menschen ist es ausgeschlossen, einflußreiche äußere und innere Milieufaktoren stabil zu halten. Abgesehen von der Unschärfe der Bewertung eines Behandlungseffektes in der Psychiatrie stellt der im Einzelfall nie voraussehbare Spontanverlauf der Krankheit jede Beurteilung einer Behandlungsmethode in Frage. Ist man sich der zahlreichen Variablen, die mitspielen können, bewußt, so muß man eigentlich staunen, daß es möglich geworden ist, bei gewissen Antidepressiva eine Wirkung festzustellen und Indikationen abzugrenzen.

Angesichts der erwähnten Vielfalt an einflußreichen Variablen mag es geradezu utopisch erscheinen, zuletzt noch genetische Faktoren für den Behandlungseffekt mit verantwortlich machen zu wollen. Bei Versuchstieren, bei denen die Bedingungen übersehbar sind, hat sich allgemein gezeigt, daß die Tiere sowohl

erblich definiert als auch unter kontrollierten, möglichst gleichartigen Umweltbedingungen aufgezogen und gehalten werden müssen, um zu wissenschaftlichen Ergebnissen zu kommen. Auch wenn man die Bedeutung von Umwelteinflüssen hoch einschätzt, muß man doch berücksichtigen, daß sie erst auf dem Hintergrund der genetischen Konstitution bewertet werden können. So ist zum Beispiel bekannt, daß die Umweltbedingungen auf homozygote Tiere viel einflußreicher sind wie auf heterozygote (Kalow, Spiegel).

Angesichts der wachsenden Bedeutung der Pharmakogenetik in der ganzen Biologie muß die entsprechende Forschung beim Menschen energisch intensiviert werden, was kürzlich auch Rothlin betont hat. Der Kliniker hat auf der Suche nach genetischen Faktoren der Pharmakawirkung nach Möglichkeit andere Variablen zu berücksichtigen, die den Behandlungseffekt modifizieren können. Genetische Faktoren



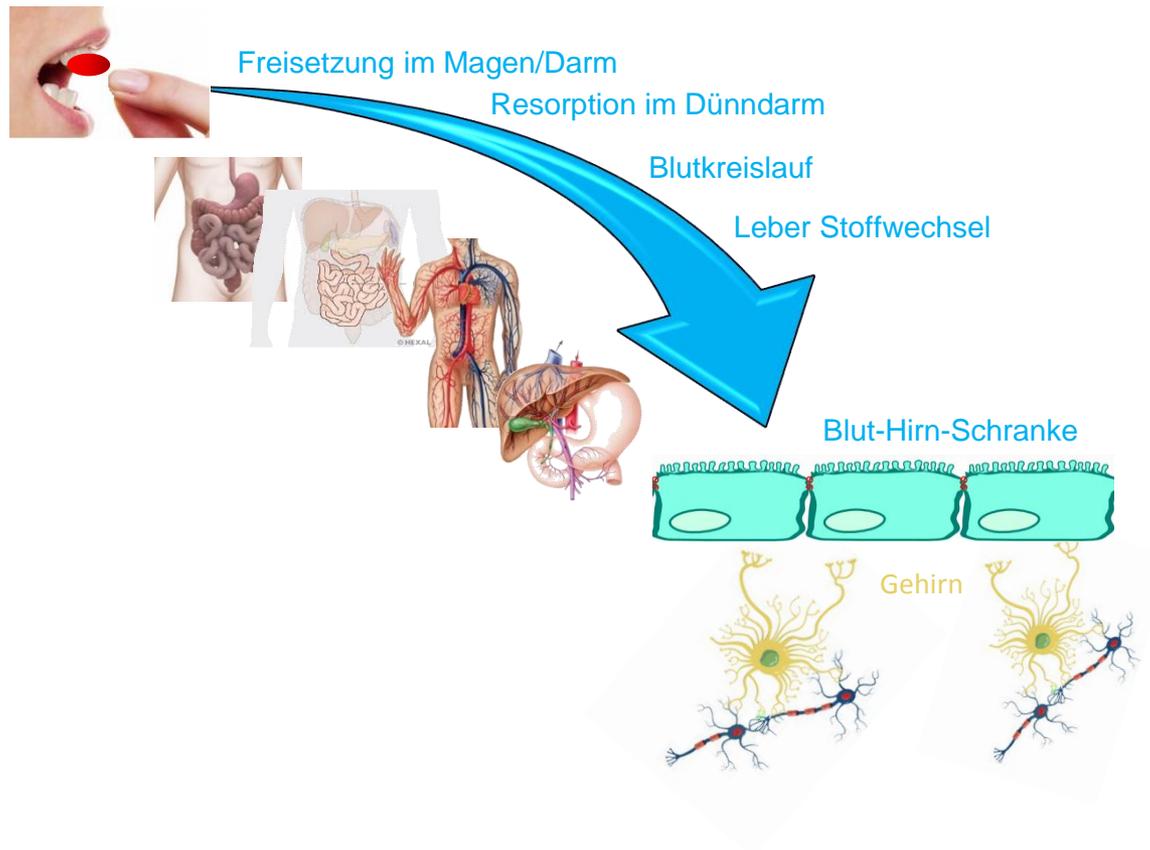
Personalisierte Depressionstherapie ist keine „Zukunftsmusik“,  
es gibt sie schon

---

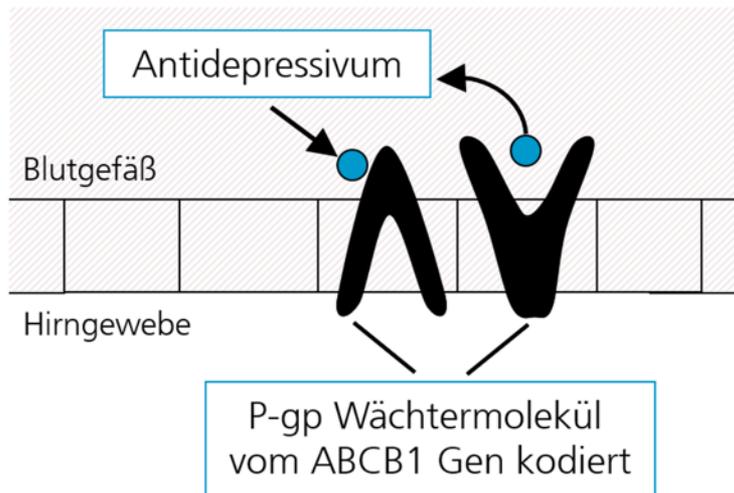
- ▶ Die Zukunft der personalisierten Depressionstherapie  
hat begonnen



# Antidepressiva: Eine langer Weg bis zum Wirkort

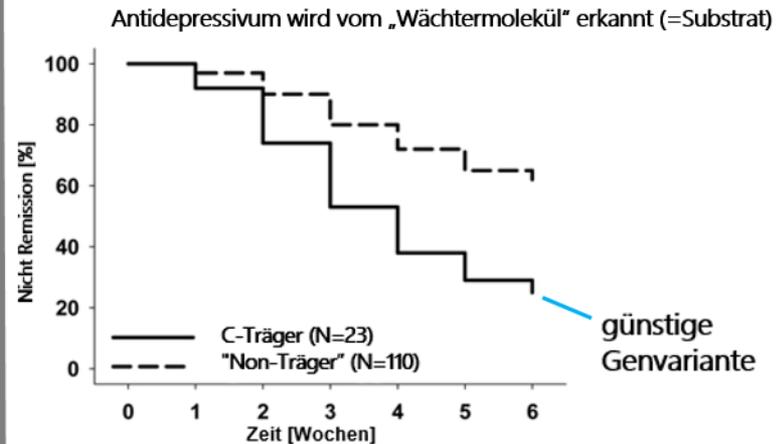


# Genetisch festgelegte Effizienz der "Wächtermoleküle" bestimmt die klinische Wirkung von Antidepressiva



Wächtermoleküle verhindern den Eintritt vieler chemischer Substanzen in das Gehirn.

▶ auch von Antidepressiva

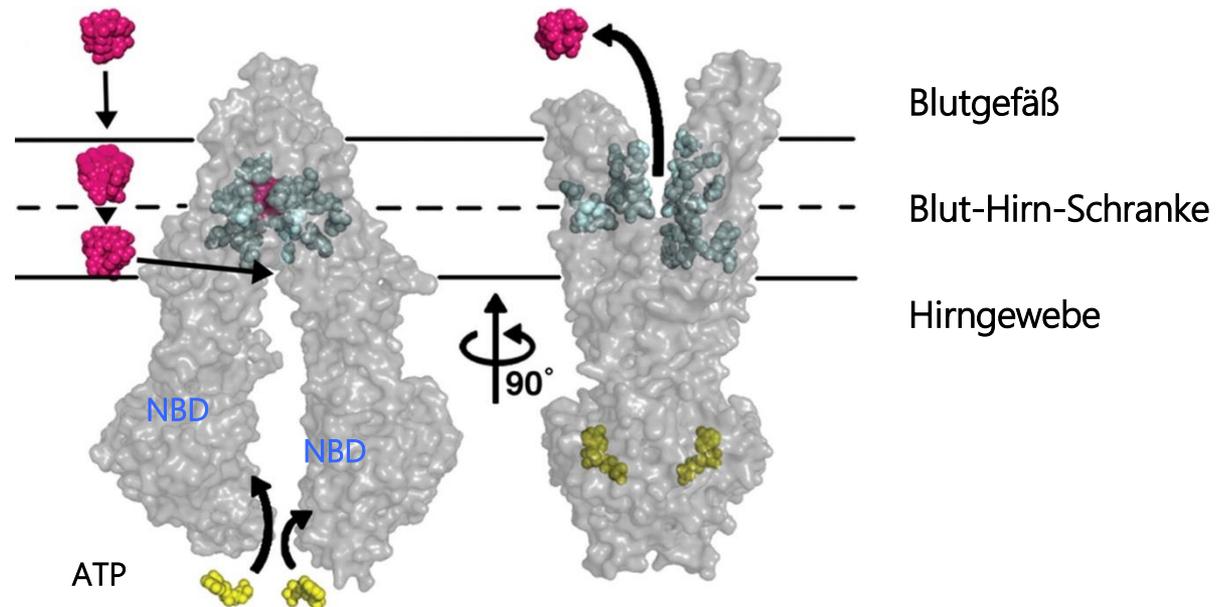


Durch Gentests lässt sich die Effizienz des Wächtermoleküls abschätzen

▶ je effizienter das Wächtermolekül, desto ineffizienter die Therapie

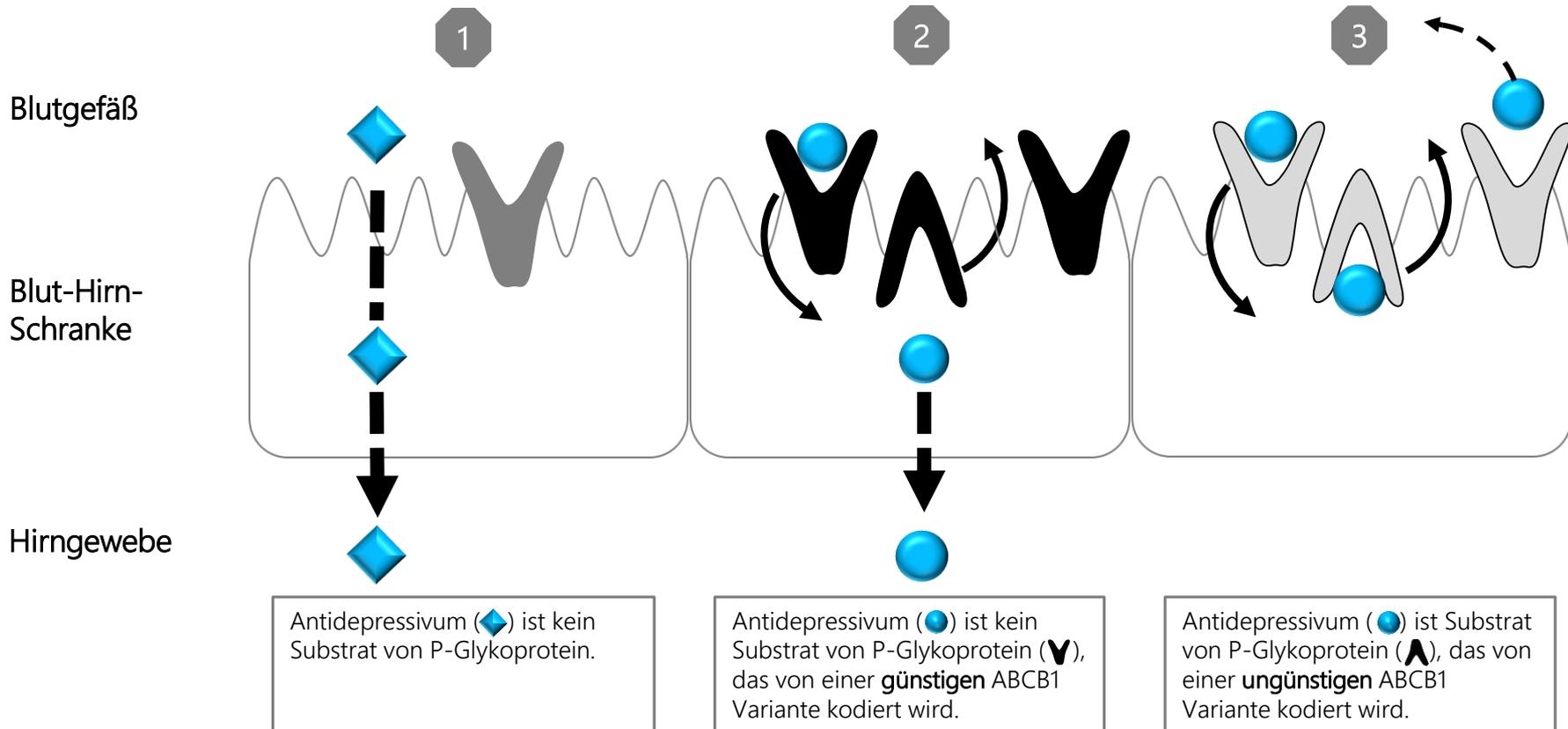
▶ Gentest ist Entscheidungshilfe für den Arzt

# 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&-oxid (Saroten®, Equilibrin®)
- ❖ Nortriptylin (Nortrilen®)
- ❖ Trimipramin (Stangyl®)
- ❖ Sertralin (Zoloft®)
- ❖ Vortioxetin (Brintellix®)
- ❖ Levomilnacipran
- ❖ Vilazodon
- ❖ Hypericum
- ❖ Duloxetin (sehr schwaches Substrat)

## Beispiele für Non-Substrate:

---

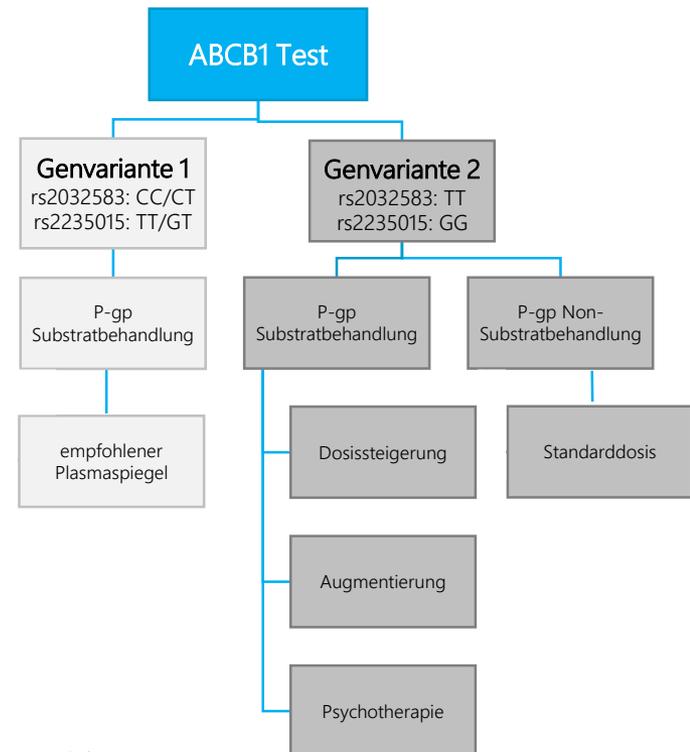
- ❖ Mirtazapin (Remergil®)
- ❖ Fluoxetin (Fluctin®)
- ❖ Agomelatin (Valdoxan®)
- ❖ Bupropion (Elontril®)
- ❖ Lamotrigin



# 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



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



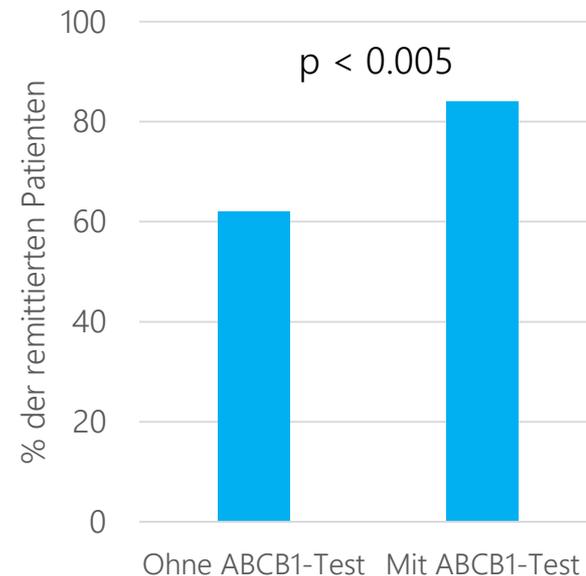
# ABCB1-Test basierte Antidepressivabehandlung ist der erste Schritt zur individualisierten Depressionstherapie – Vorteile für Patienten und Ärzte

## 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



## 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.



## 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 (DSM V)



# Personalisierte Medizin: Zukunftsperspektive

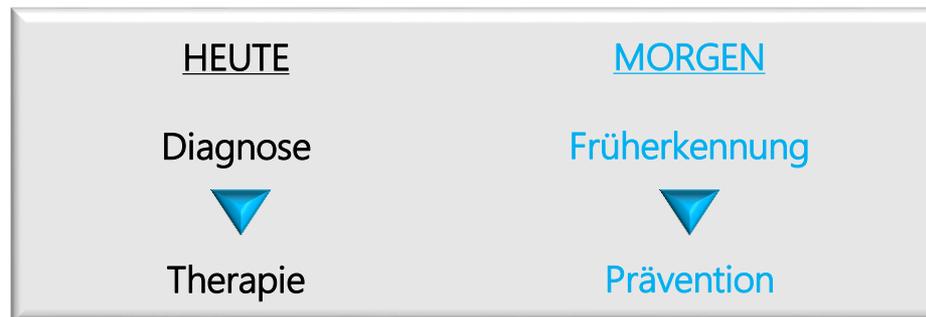
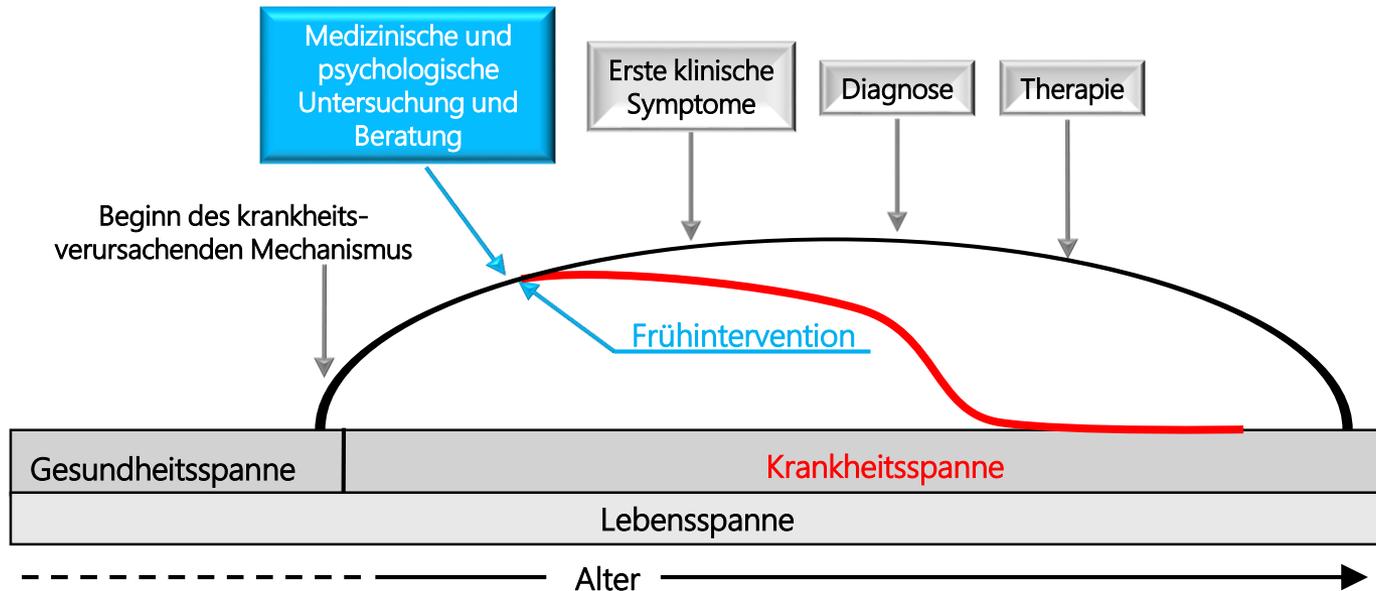
Personalisierte Medizin wird in der Zukunft individuelle Behandlungen anbieten, die den krankheitsverursachenden Mechanismus unterdrücken, bevor es zu klinischen Symptomen kommt.

▶ Präventionsmedizin wird Reparaturmedizin ablösen

Im Mittelpunkt stehen:

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

# Die Zukunft: Paradigmenwechsel



## 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)

Vielen Dank und dem IACULIS-Team  
viel Glück und Erfolg bei der Einführung der  
personalisierten Psychopharmakotherapie!

