

Der ABCB1-Test – ein Schritt in Richtung personalisierte Depressionstherapie

Viollier AG

Allschwil, 13. Oktober 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

Gentests (trait) + Biomarker (state)



Kausalmechanismus



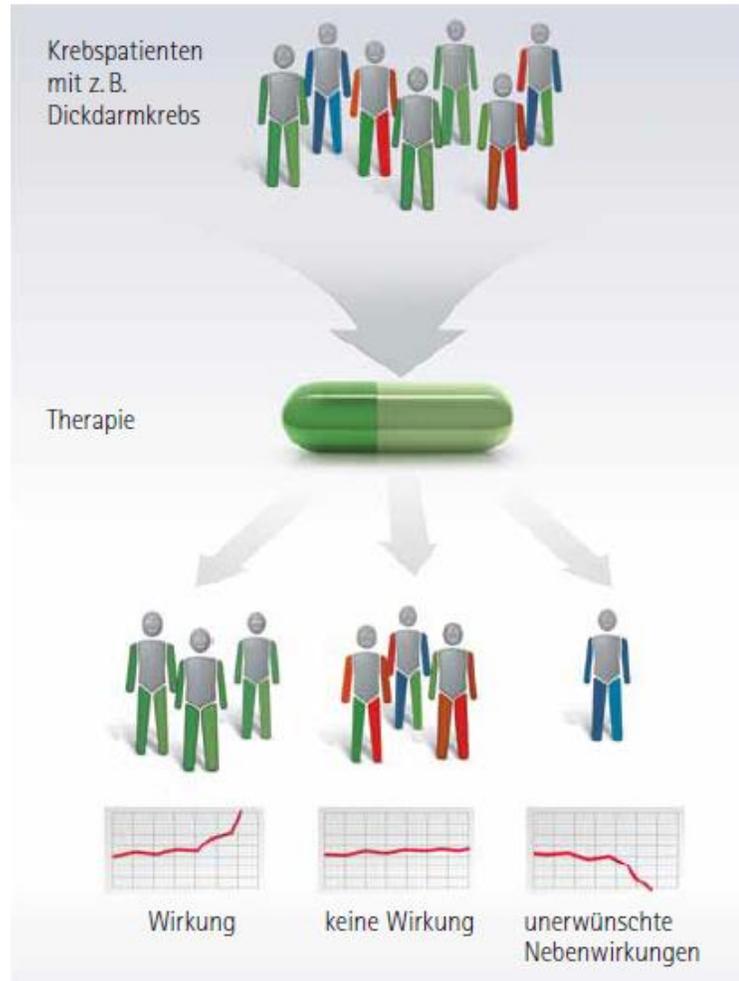
Zielstruktur



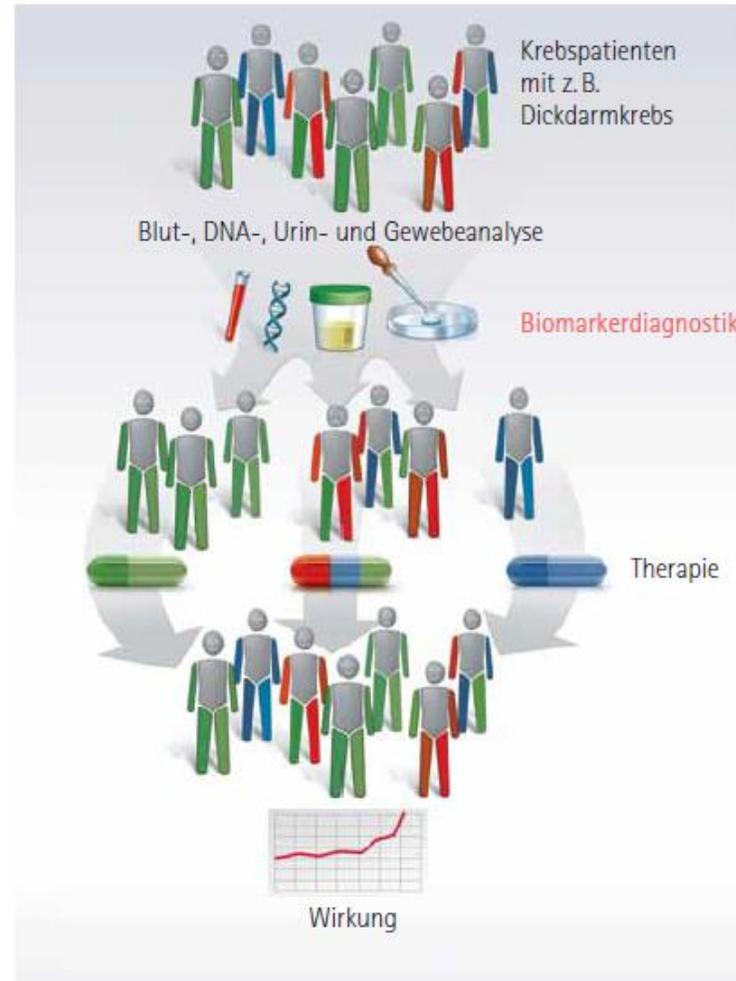
Maßgeschneiderte Therapie

Bereits Gegenwart: Labordiagnostik lenkt Krebstherapie

Medizin der Vergangenheit: Eine Therapie für alle



Medizin der Zukunft: individuelle Diagnostik



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)





Die Behandlung der Depression mit Antidepressiva ist ein Modellfall für das große Potential der personalisierten Arzneimittelversorgung

Lebenszeitprävalenz von Depression und Angsterkrankungen

Lebenszeitprävalenz in %

Affektive Störung

Alle

Depression

Dysthymie

Bipolare Störung

Angsterkrankungen

Alle

Panikstörung

Agoraphobie

Sozialphobie

Spezifische Phobie

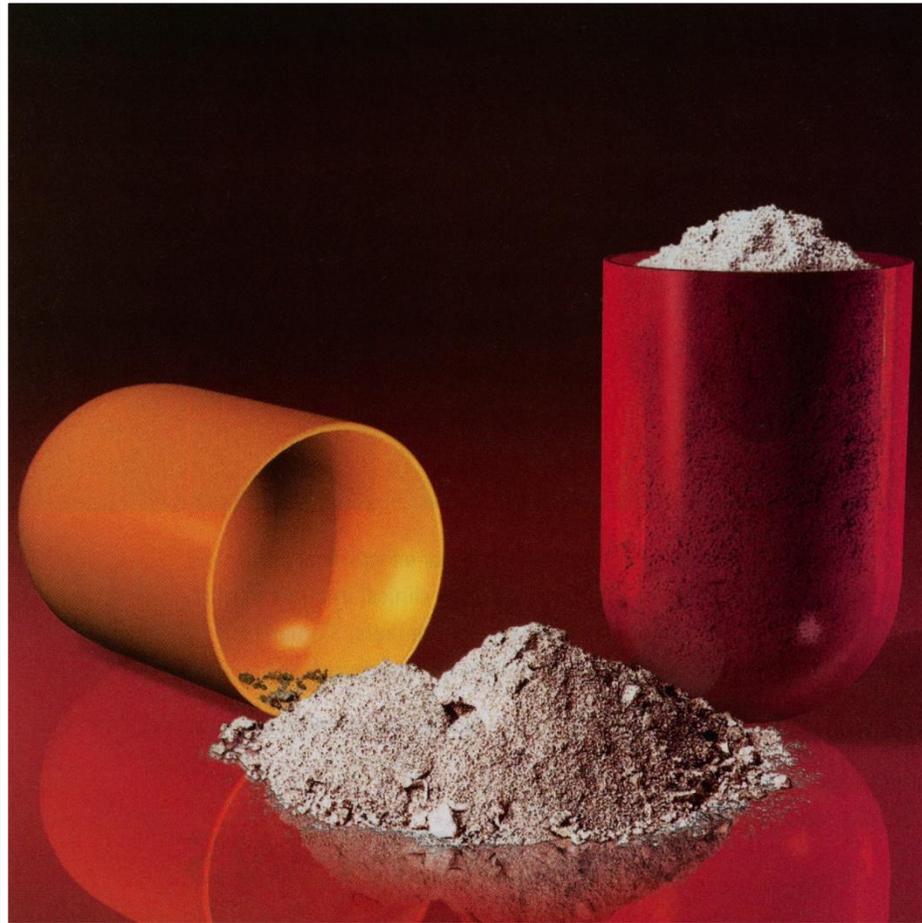
Generalisierte Angststörung

Zwangsstörung

Posttraumatische Belastungsstörung

	Europa		USA		Japan	
	MW	Bereich	MW	Bereich	MW	Bereich
<u>Alle</u>	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
<u>Dysthymie</u>	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
<u>Alle</u>	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	-

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



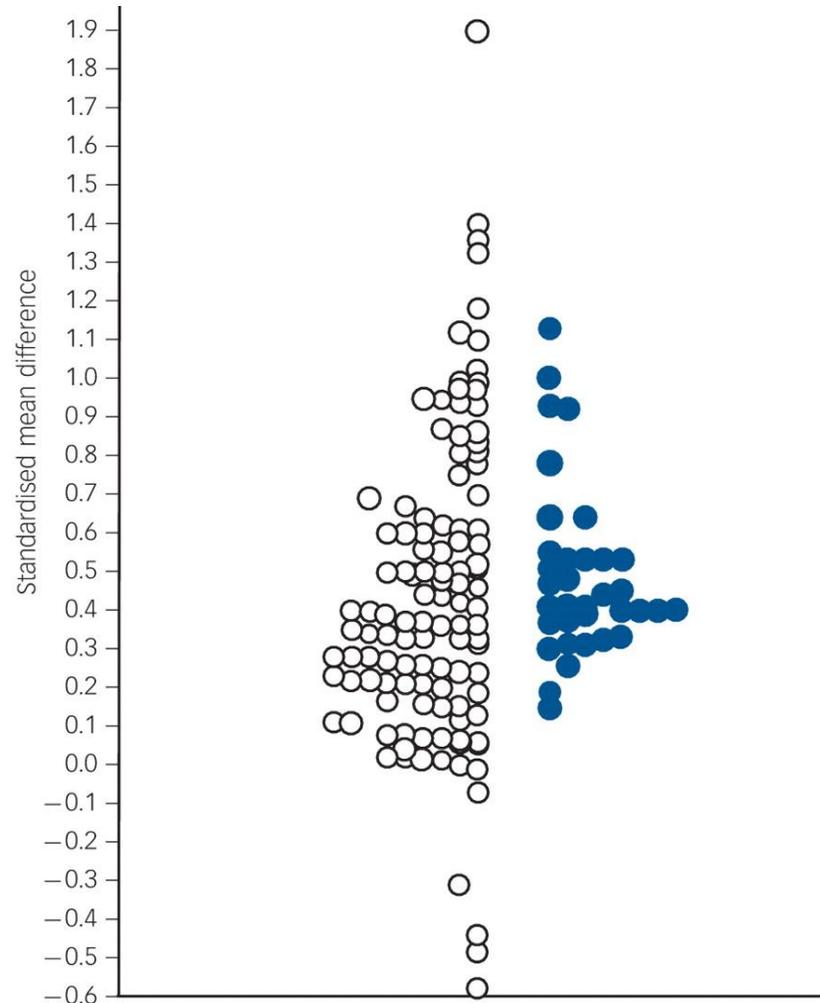
Effektstärke von Psychopharmaka im Vergleich zu anderen Medikamenten



Die Effektstärken unterscheiden sich nicht

aber:

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



○ Medikamente aller medizinischer Fachrichtungen außer Psychopharmaka

● Psychopharmaka

94 Metaanalysen

48 Medikamente für 20 medizinische Erkrankungen

16 Medikamente für 8 psychiatrische Erkrankungen

In Zukunft muss die Depressionsdiagnostik Laborwerte einbeziehen

- Charakterisierung von Patienten durch:

state [Hormontests: z.B. DST, Dex/CRH, TSH
EEG: Schlaf-EEG; evozierte Potentiale
MRI: Hippocampus, sAAC

trait [Gentests: z.B. ABCB1, FKBP5

Neue Medikamente haben viel spezifischere Wirkmechanismen als heute verwendete:

Daher ► **Stratifizierung durch Labortests**



Umsetzung der Forschungsergebnisse in die klinische Anwendung

Depression entsteht zumeist aus einer Wechselwirkung zwischen genetischer Disposition und äußeren Einflüssen

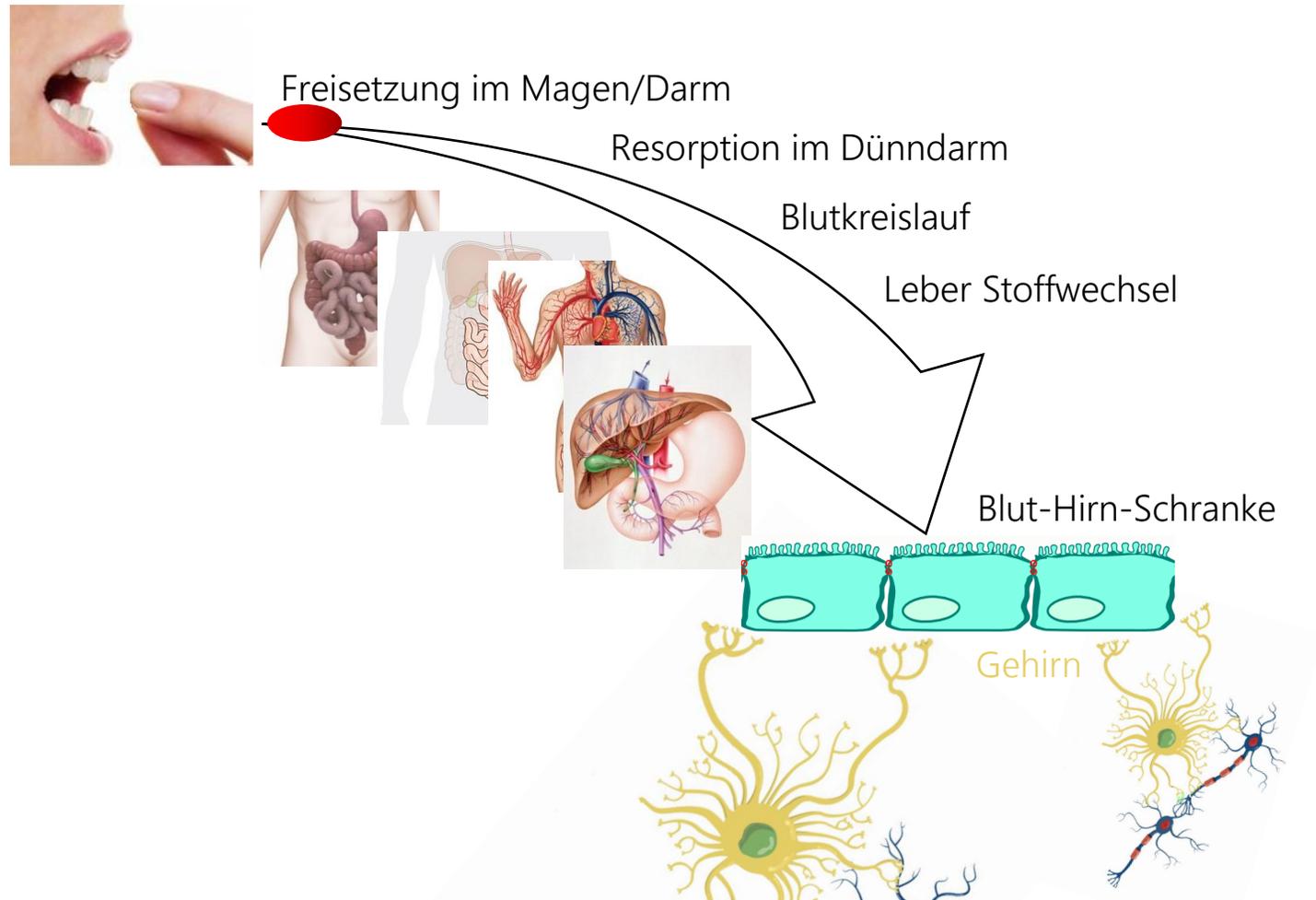
- Daher haben sich Ursachen und Therapieforschung der Genetik, Epigenetik sowie Biomarkern zugewandt
- Man unterscheidet statische Marker, z.B. Polymorphismen (trait) und zustandsabhängige Biomarker, z.B. Hormonaktivität (state)



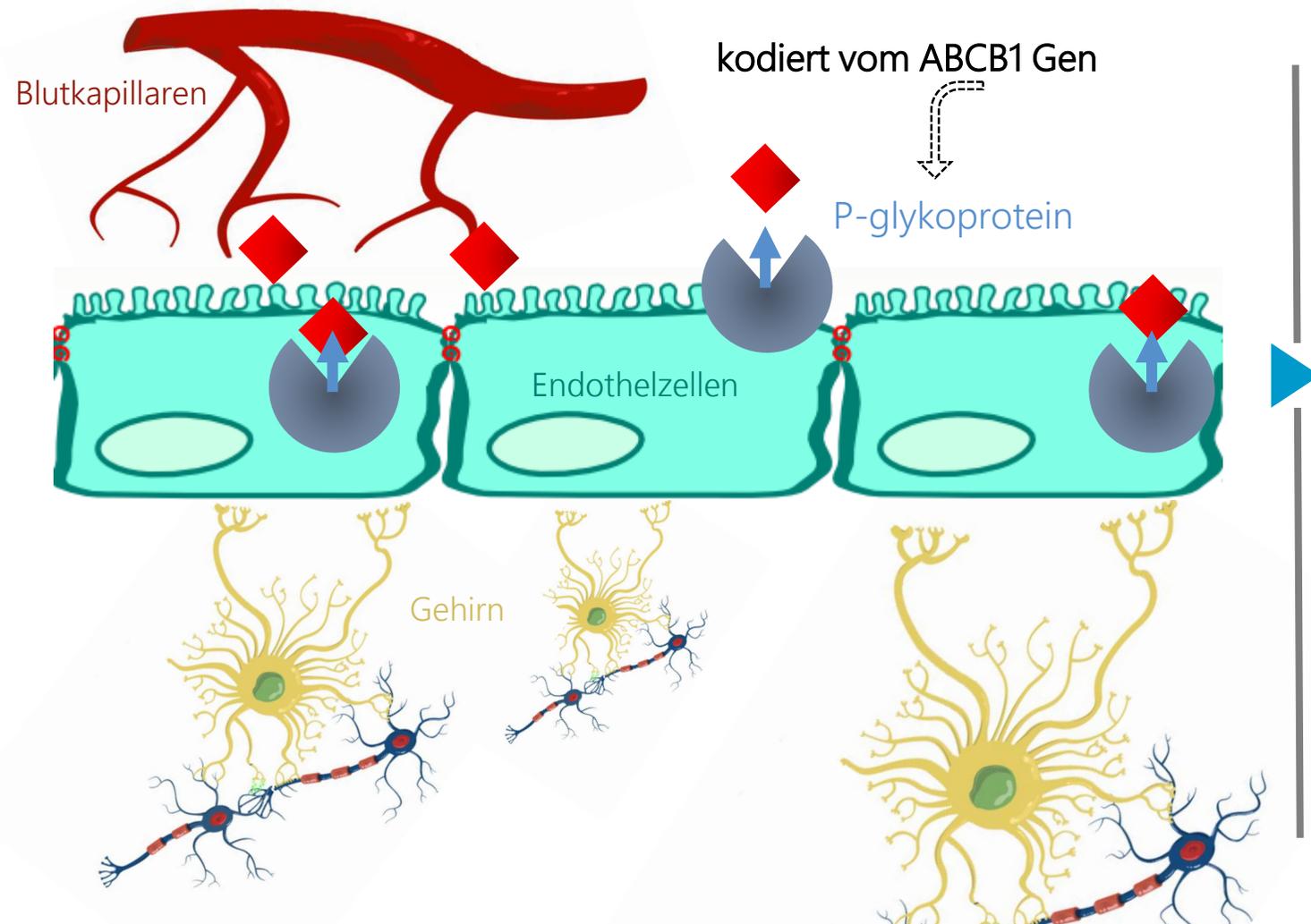
Personalisierte Depressionstherapie ist keine „Zukunftsmusik“,
es gibt sie schon

- ▶ 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:

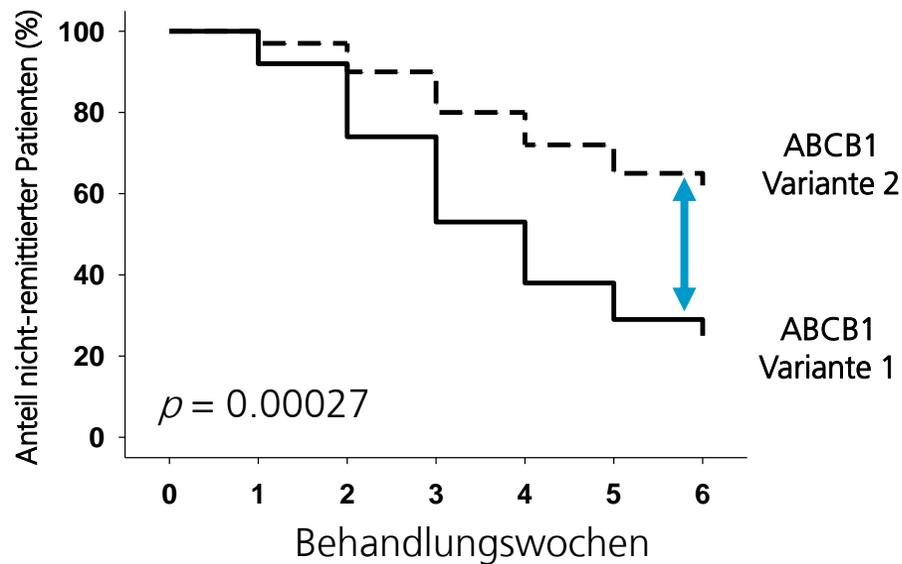
- ◆ Paroxetin (Seroxat ®)
- ◆ Citalopram (Cipramil ®)
- ◆ Escitalopram (Cipralex ®)
- ◆ Venlafaxin (Trevilor ®)
- ◆ Amitriptylin&-oxid (Saroten®, Equilibrin®)
- ◆ Nortriptylin (Nortrilen ®)
- ◆ Trimipramin (Stangyl ®)
- ◆ Sertralin (Zoloft ®)
- ◆ Vortioxetin (Brintellix ®)
- ◆ Levomilnacipran
- ◆ Vilazodon
- ◆ Hypericum

Beispiele für Non-Substrate:

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

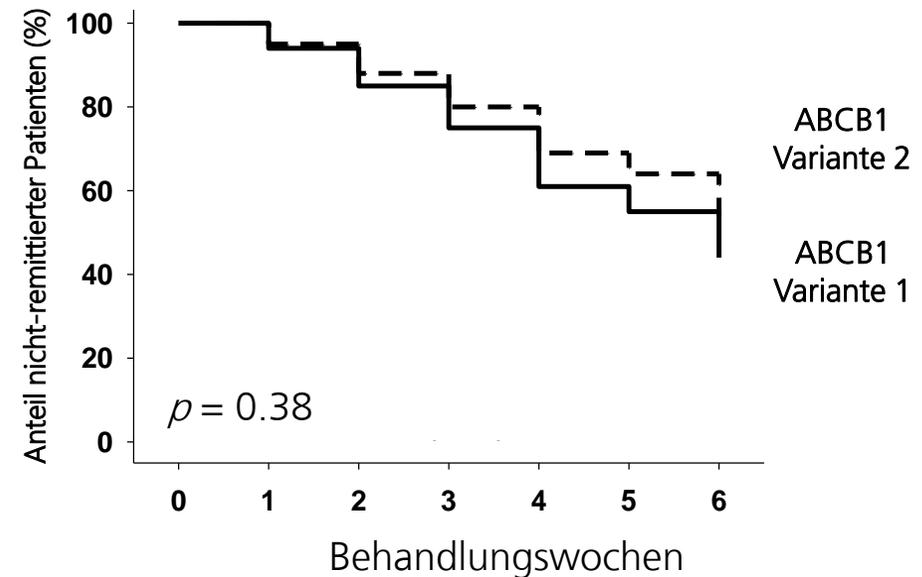
Studien bestätigen den Zusammenhang von ABCB1 Genvarianten mit antidepressivem Behandlungserfolg I

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)

Antidepressiva sind wirksame Medikamente

- Für alle die zweifeln, ob Antidepressiva überhaupt wirken („expensive, overused placebos“) eine bittere Pille:

- ▶ Würden Antidepressiva nicht wirken, hätte der ABCB1-Genotyp keinen Effekt auf das Therapieansprechen (Uhr et al 2008)
- ▶ Nach absetzen des Antidepressivums und Weiterbehandlung mit Placebo hatten 41% der Patienten einen Rückfall, bei denjenigen, die weiter Antidepressiva erhielten nur 18%. (Geddes et al 2009)



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
--	---	----------

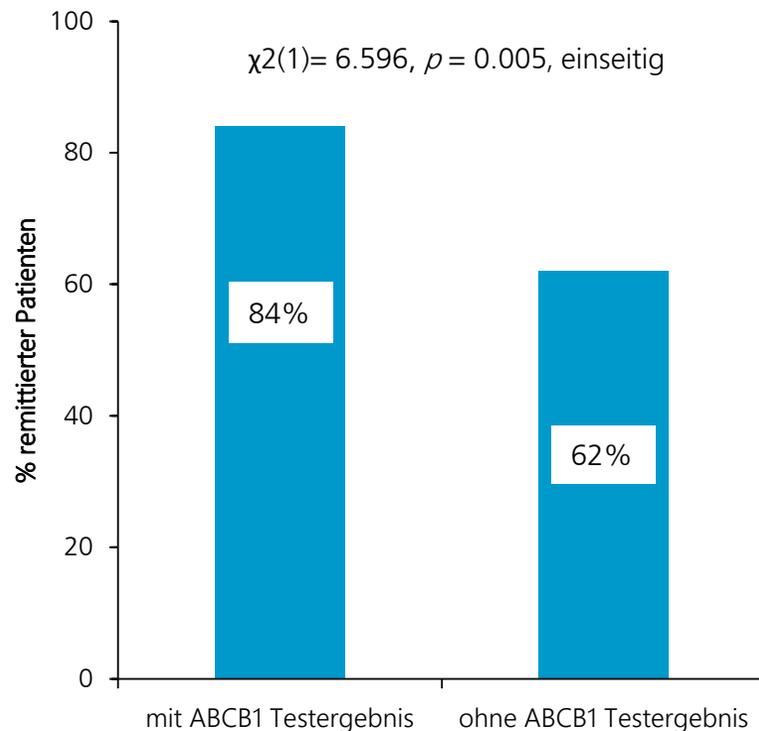
Über alle Studien hinweg	2037	0.035*
Stationäre Patienten	485	1.5x10 ⁻⁰⁵ **

$p < 0.05^*$
 $p < 0.0017^{**}$



Studien bestätigen den Zusammenhang von ABCB1 Genvarianten mit antidepressivem Behandlungserfolg III

REMISSIONSRATEN GETESTETER VS. NICHT GETESTETER PATIENTEN



Breitenstein et al., 2013

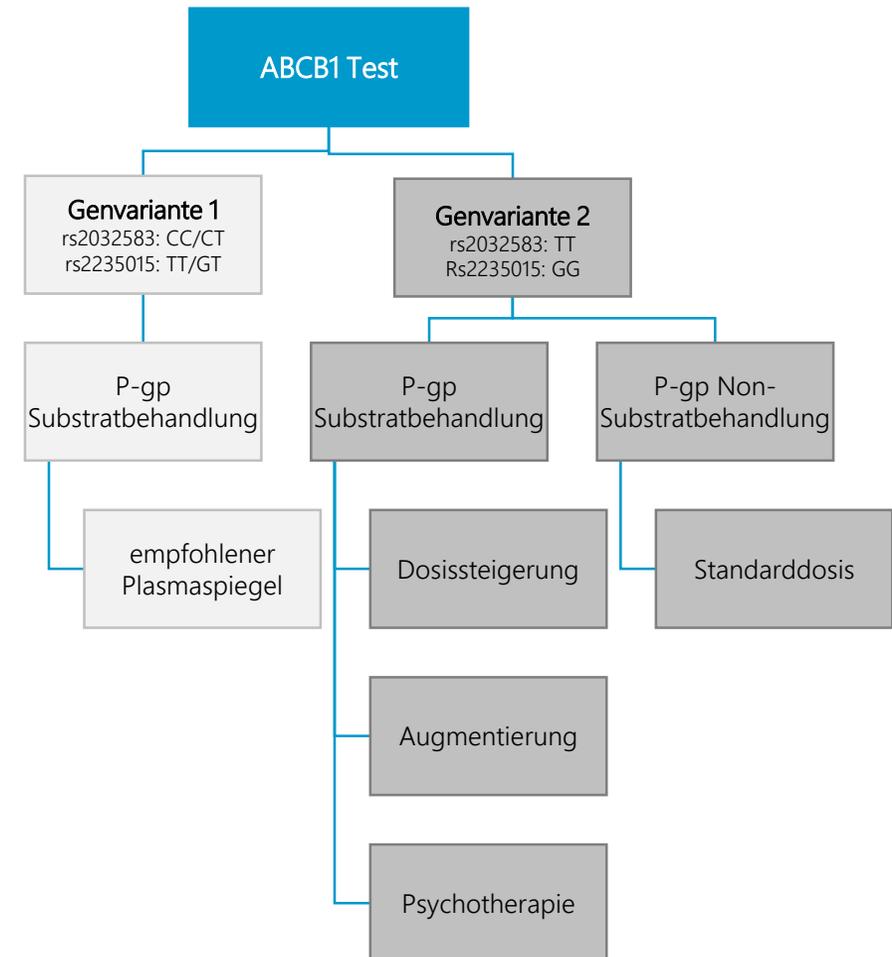
Patienten, deren ABCB1 Genotypbefund dem behandelnden Arzt zu Behandlungsbeginn bekannt war, hatten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik signifikant **höhere Remissionsraten**, als Patienten deren Testergebnis dem Arzt unbekannt war.



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 ein Substrat des P-Gp ist, (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)



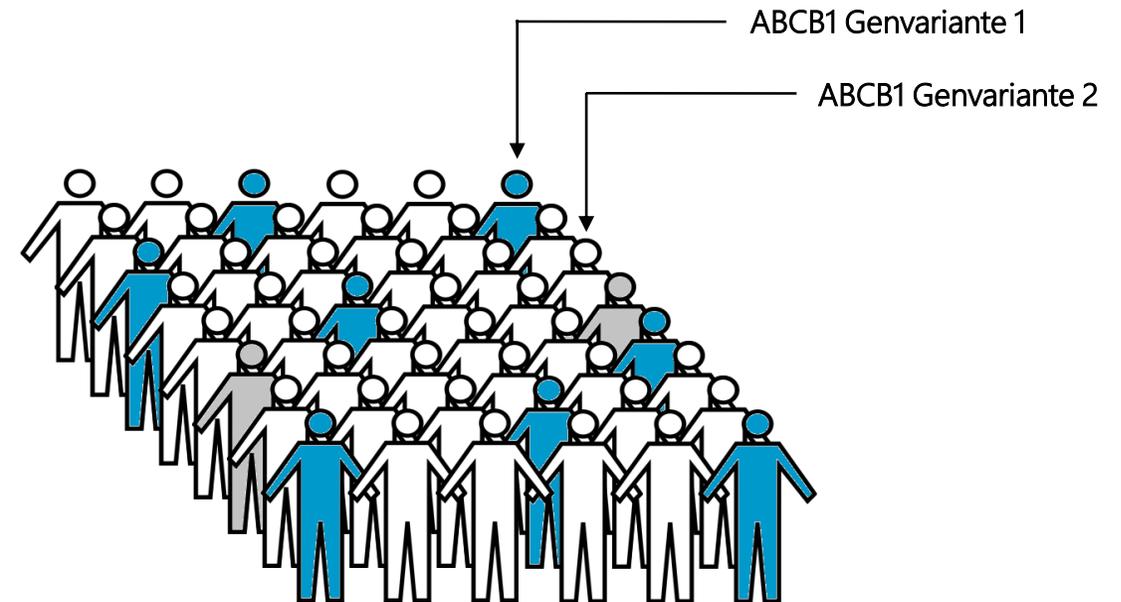
SCHNELLER RICHTIG!



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



Private Krankenkassen in Deutschland erstatten den ABCB1-Test



Vielen Dank für Ihr Interesse!

Florian Holsboer

