

Arzneimittelmanagement im Alter:

Ist individualisierte Arzneimittelversorgung die Lösung?

14. Europäischer Gesundheitskongress München

30. September 2015





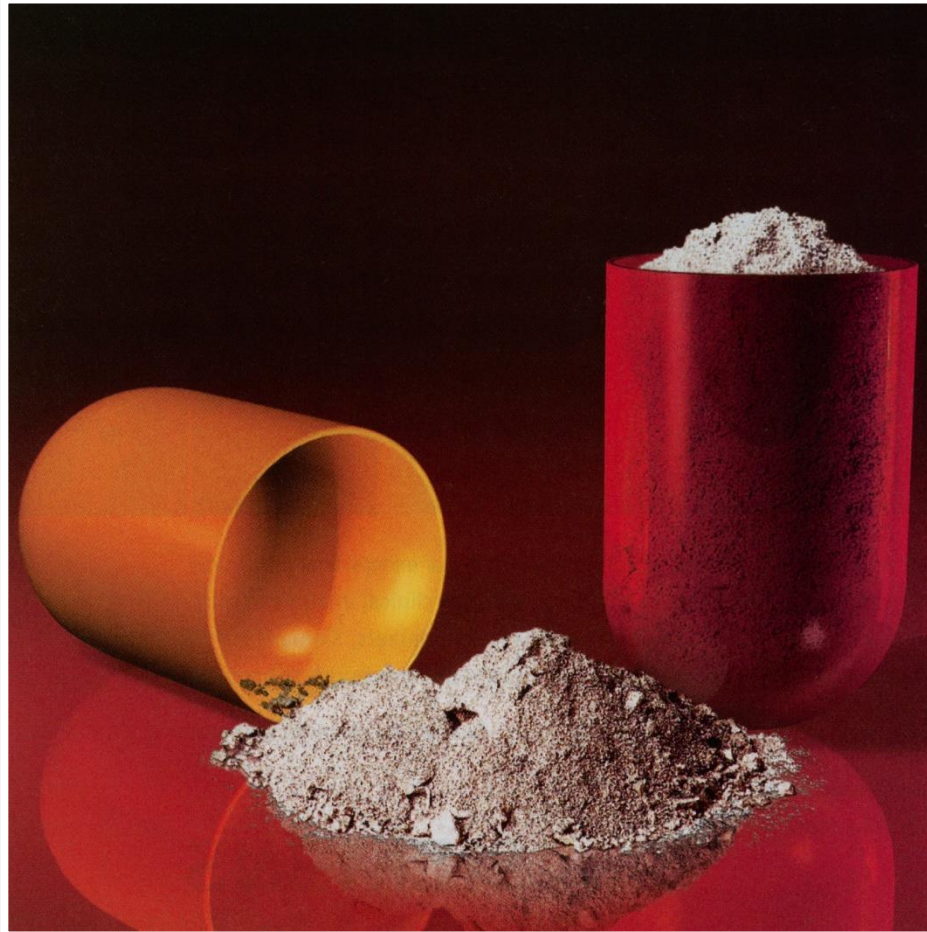
Die Behandlung der Depression mit Antidepressiva ist ein Modellfall für das große Potential der individualisierten Arzneimittelversorgung

Depression

- Wird zur größten sozioökonomischen Belastung in Industrieländern
- Ist ein Risikofaktor für im Alter sehr häufig auftretende Erkrankungen: Herz-Kreislaufkrankungen, 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
- Ist eine potentiell tödliche Krankheit: Fast jeder zweite Suizident ist älter als 60 Jahre (bei Berücksichtigung der sogenannten verdeckten Suizide ist die Zahl noch größer)



Antidepressiva sind das Mittel der Wahl zur Depressionsbehandlung auch im Alter



- 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

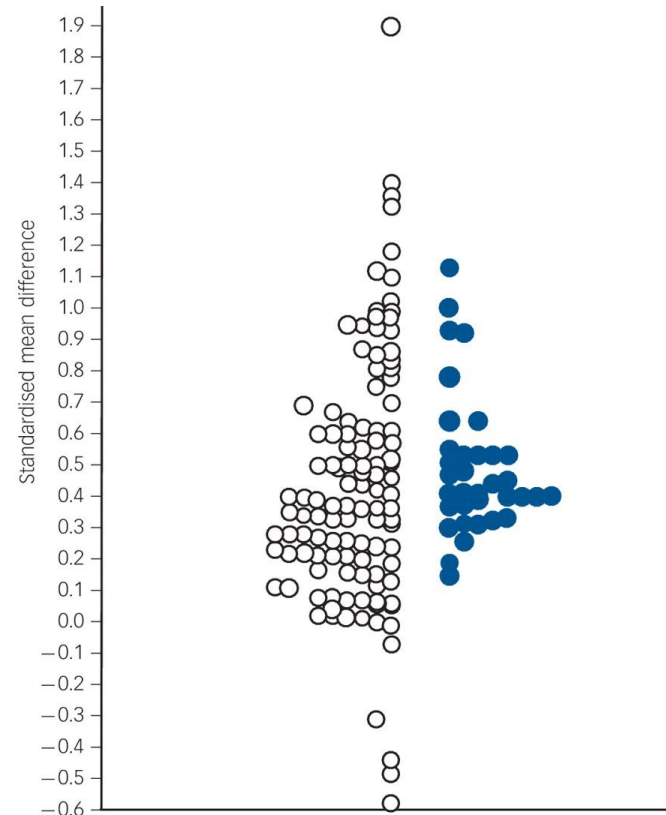


Effektstärke von Psychopharmaka im Vergleich zu anderen Medikamenten: Metaanalysen

► 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

Aber:

Antidepressiva werden an Patienten geprüft, die meist jünger als 65 Jahre sind und außer der Depression keine andere Krankheit haben. Dies entspricht nicht der Realität in Klinik und Praxis.



Rückzug der Pharmaindustrie von Forschung und Entwicklung innovativer Antidepressiva

- 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**

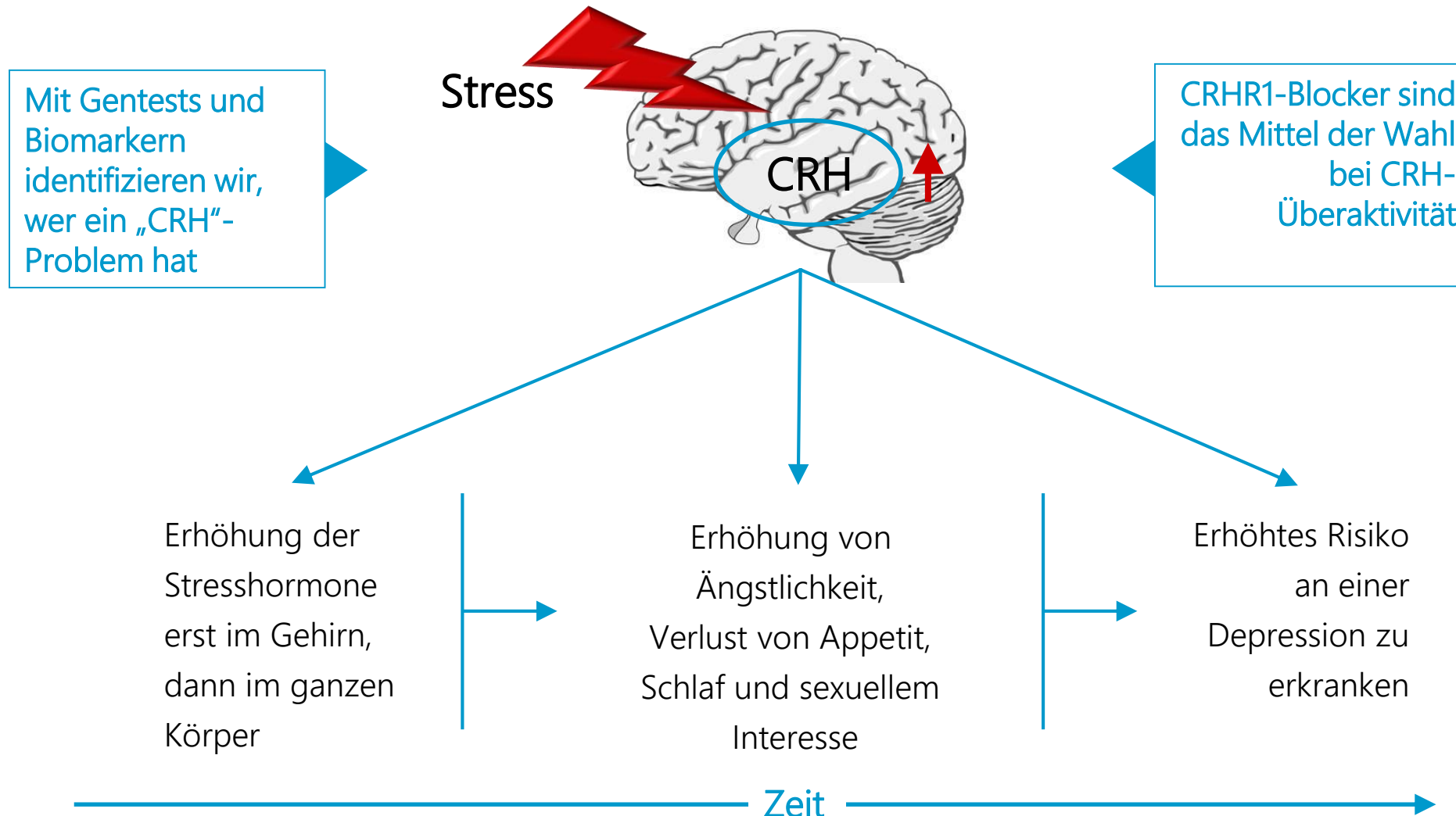
- **Der therapeutische Ansatz:**

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



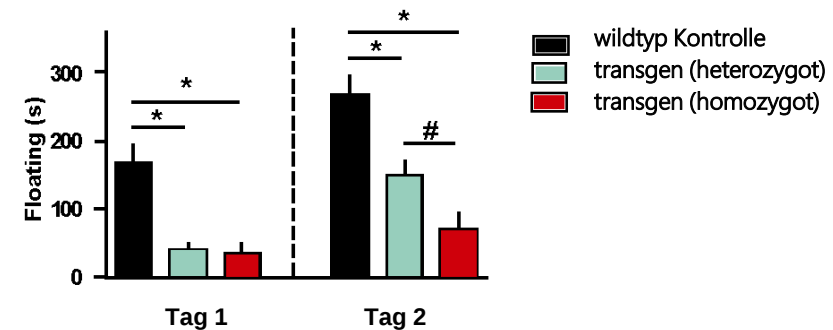
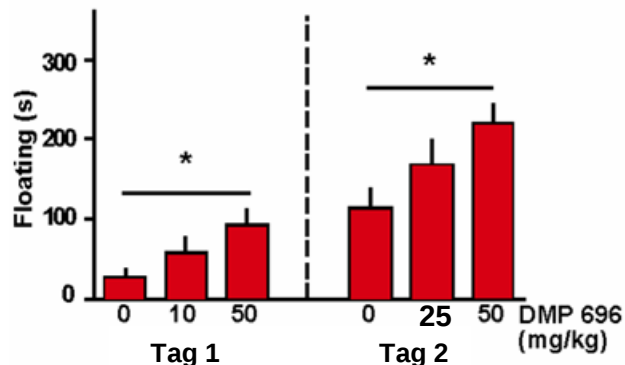
Präklinische Forschung: Im Gehirn CRH-überexprimierende Mäuse zeigen Verhaltensänderungen. Diese werden durch einen CRH-Rezeptorblocker (CRHR1) normalisiert

Verhaltensexperiment zur Testung antidepressiver Wirkung



© Max-Planck-Institut f. Psychiatrie

Behandlung mit dem CRHR1 Antagonisten DMP 696



- ▶ CRH-überexprimierende Mäuse als Testmodelle für Medikamente, die auf CRH gerichtet sind
- ▶ CRH-überexprimierende Mäuse zeigen Veränderungen im Schlaf-Elektro-encephalogramm (Schlaf-EEG), die Analogie zum Schlaf-EEG vieler Patienten mit Depression aufweisen



Die neue Strategie: CRHR1-Antagonisten

- 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)
- ▶ Durch Gentests und Biomarker (Schlaf-EEG) können diejenigen Patienten identifiziert werden, die auf CRHR1-Antagonisten gut ansprechen



Kann sich die Gesellschaft die für das Individuum „maßgeschneiderte“ Personalisierte Medizin leisten?

Ja sie kann!

Verbreiteter Irrtum:

Personalisierte Medizin ist teuer für das Gesundheitssystem und ohne Gewinnchancen für die Industrie

Richtig ist:

Entwicklung von neuen „Blockbustern“ ist sehr teuer und mißlingt seit Jahrzehnten.

Personalisierte Medizin entwickelt Medikamente die wesentlich (50%) billiger sind, weil durch Stratifizierung viel kleinere Patientenzahlen für den Nachweis der Wirksamkeit reichen



Hoher Return of Investment!



Die Multimorbidität im Alter erfordert Polypharmazie

- Die meisten älteren Menschen nehmen mehr als drei verschiedene Medikamente ein
- Klinische Prüfungen berücksichtigen Arzneiinteraktionen nicht, da Patienten rekrutiert werden, die nur an der Krankheit leiden, gegen die das Prüfpräparat getestet wird.
- Durch Arzneimittelinteraktionen entstehen Wirkabschwächungen und Nebenwirkungen, die bei älteren Patienten riskant sind
- „Therapeutisches Drug Monitoring“ (TDM), d.h. Wirkstoffanalyse im Plasma ist der Cytochrom P450 Isoenzymanalyse vorzuziehen
- Gerade im Alter ist die Wahl des am besten geeigneten Medikaments wichtig um Anzahl und Dosierung niedrig halten zu können (Leberstoffwechsel; Nierenfunktion)

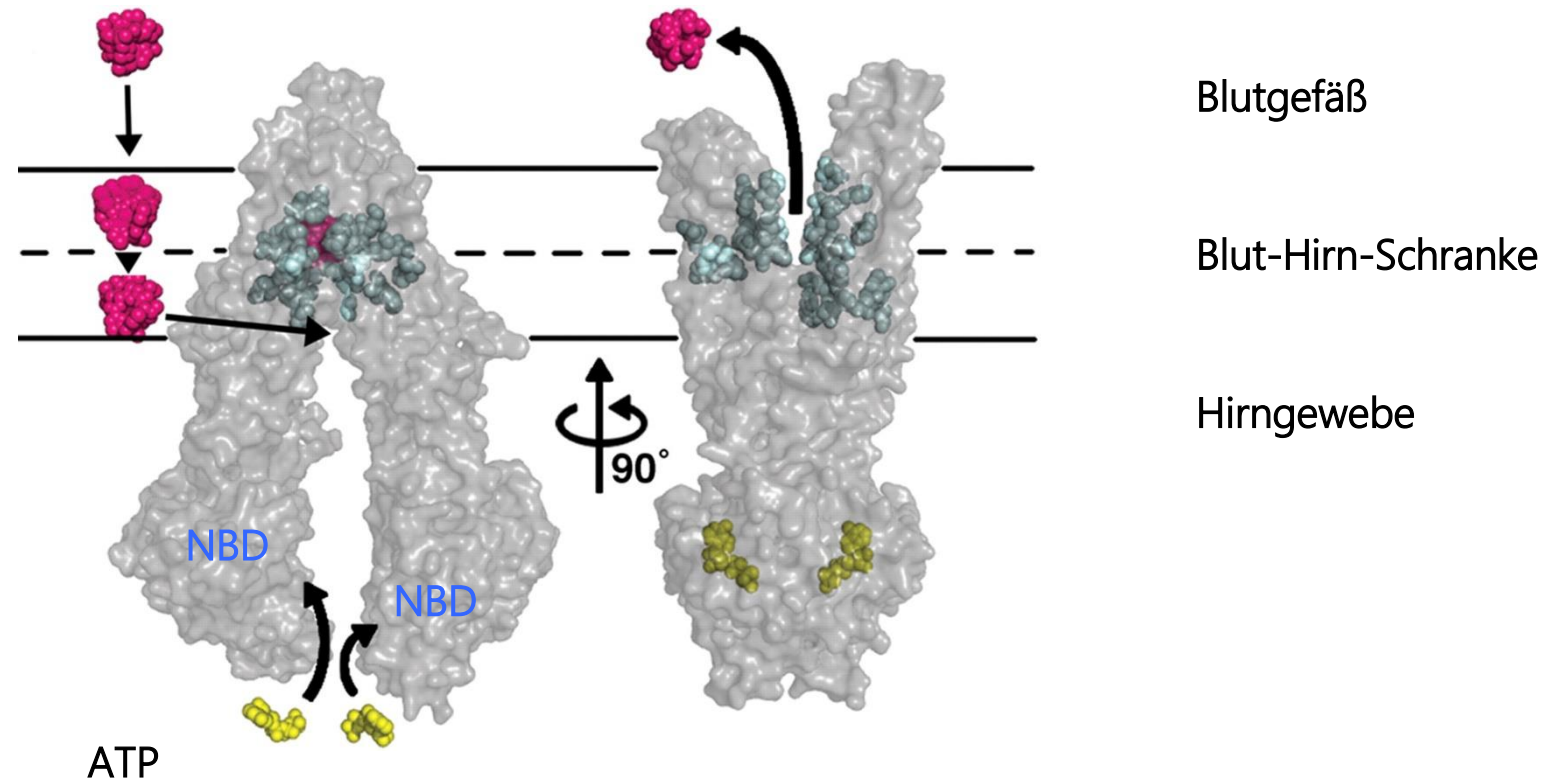


ABCB1-Test zur Abschätzung der Bluthirnschrankenfunktion

- Nach oraler Gabe muss das Antidepressivum den Magen-Darm-Trakt passieren, der Abbau in der Leber darf nicht kurzfristig erfolgen und die Blut-Hirn-Schranke muss passiert werden
- Das Gehirn durchziehen feine Blutkapillaren (>600 km!), in deren Gefäßwänden „Wächtermoleküle“ (P-Glykoproteine) sind, die den Eintritt der meisten Antidepressiva in das Gehirn erschweren
- Die „Wächtermoleküle“ werden vom ABCB1-Gen kodiert, das bei Menschen Varianten aufweist, die seine Funktion bestimmen
- Je nach Genvarianten (Genotyp) kann das gegebene Antidepressivum, sofern es an das P-Glykoprotein bindet, leicht oder schwer die Blut-Hirn-Schranke passieren

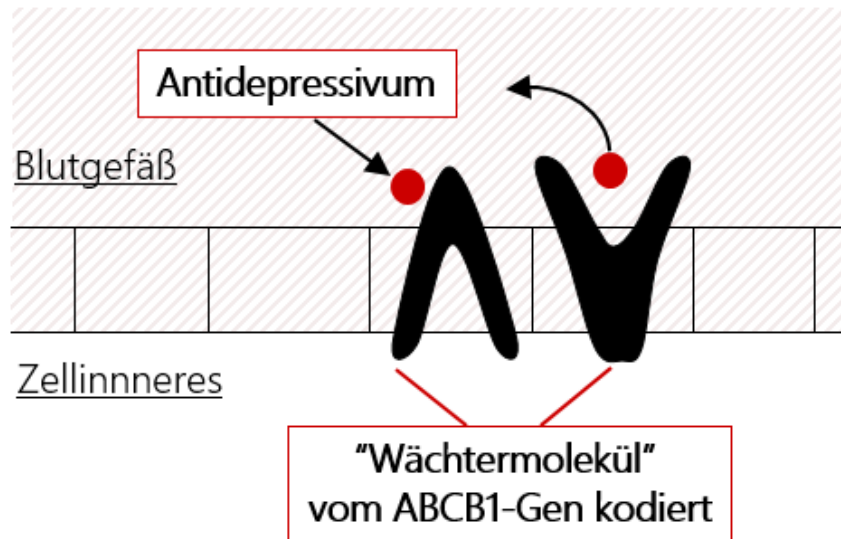


Die Struktur des P-Glycoproteins zeigt die molekulare Grundlage der Schutzfunktion, die den Transport von Medikamenten bestimmt



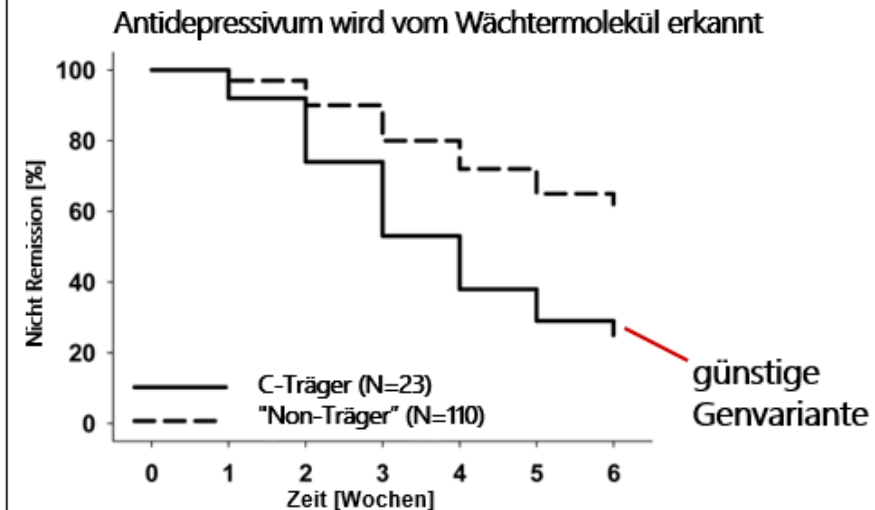
P-Glycoprotein kodiert durch ABCB1

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

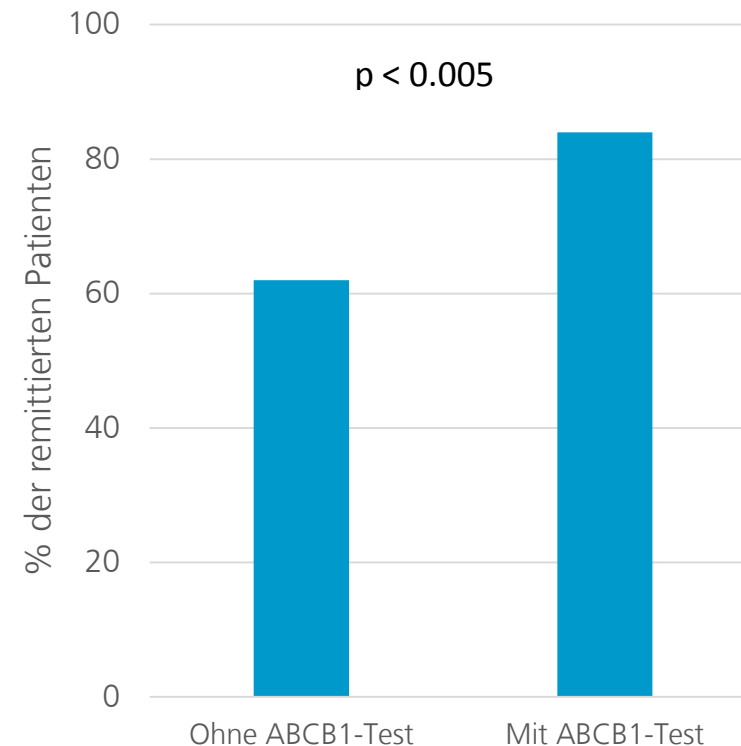
ABCB1-Test basierte Antidepressivabehandlung ist der erste Schritt zur individualisierten Depressionstherapie – Vorteile für Patienten und Ärzte

SCHNELLER RICHTIG

Vorteile für Patienten und Ärzte

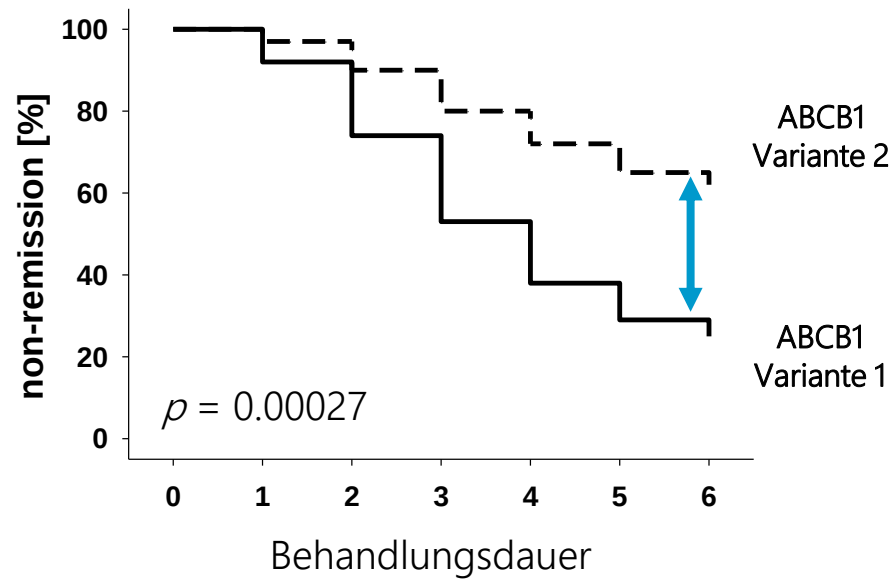
- Bessere Voraussage, ob das Medikament wirken wird
- Höhere Remissionsraten und dadurch weniger Rezidive
- Schnellerer Wirkungseintritt
- Entscheidungshilfe für Arzt durch Labordiagnostik hilft dem Patienten

Remissionsrate für ABCB1-getestete und nicht-getestete Patienten

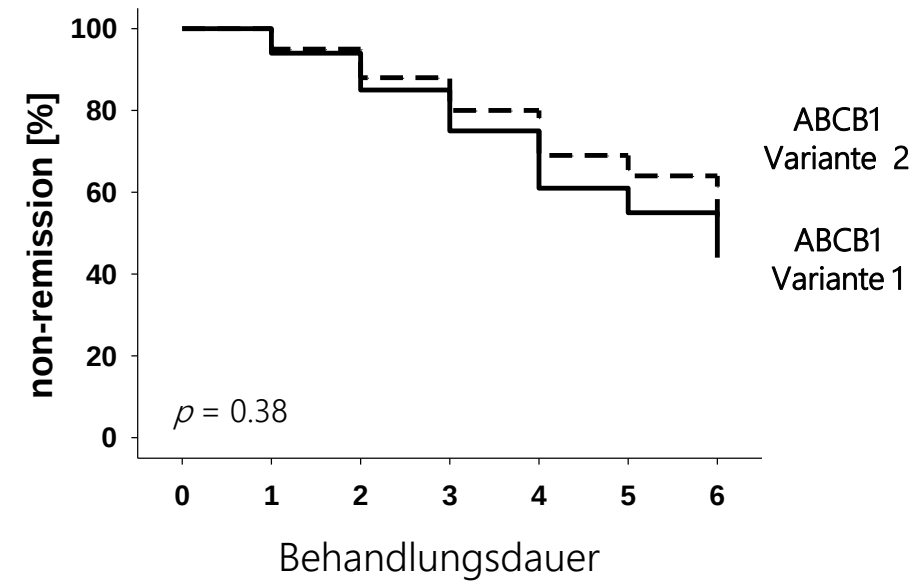


ABCB1-Testung optimiert die Anwendung heute verfügbarer Behandlungsoptionen

Behandlung mit Antidepressiva, die Substrate des P-Glykoproteins sind



Behandlung mit Antidepressiva, die nicht Substrate des P-Glykoproteins sind



Durch ABCB1-Test "schneller richtig"

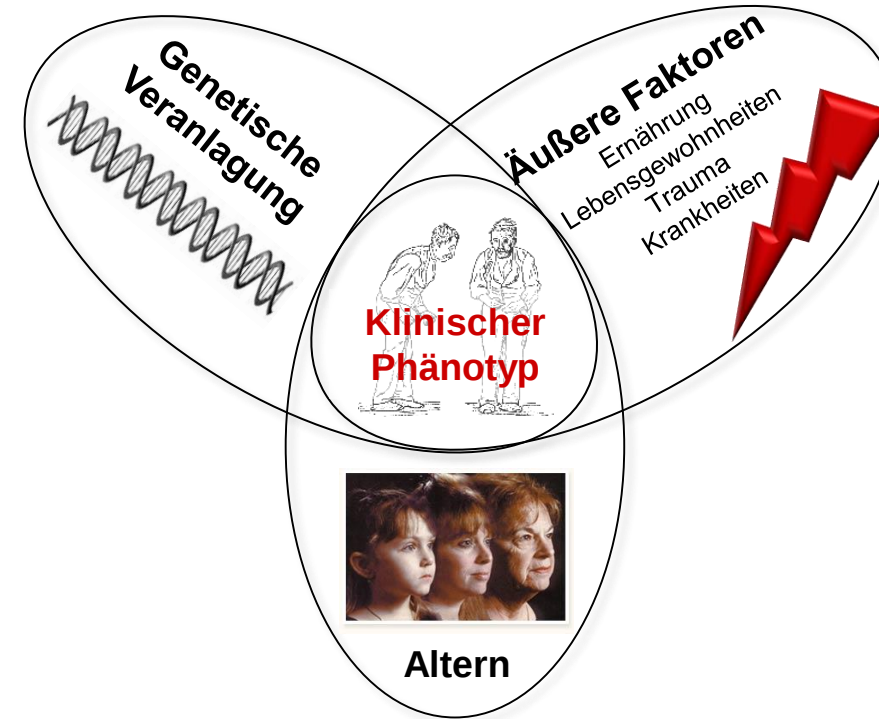


Hemmnis für Fortschritt: Erforschung der Depression bei Tieren



- In der Depressionsforschung sind wir mit heutigen Tiermodellen an Grenzen gestoßen
- Wir können einzelne Symptome (Angst, Schlaf) aber nicht die Krankheit abbilden

Das menschliche Gehirn reagiert empfindlich auf äußere Einflüsse: Genetik und Epigenetik



Die biologischen Folgen gravierender Einwirkungen von außen unterscheiden sich zwischen Mensch und Tiermodell

Die Unterschiede in Größe und Komplexität der Gehirne verschiedener Säugetiere ist enorm

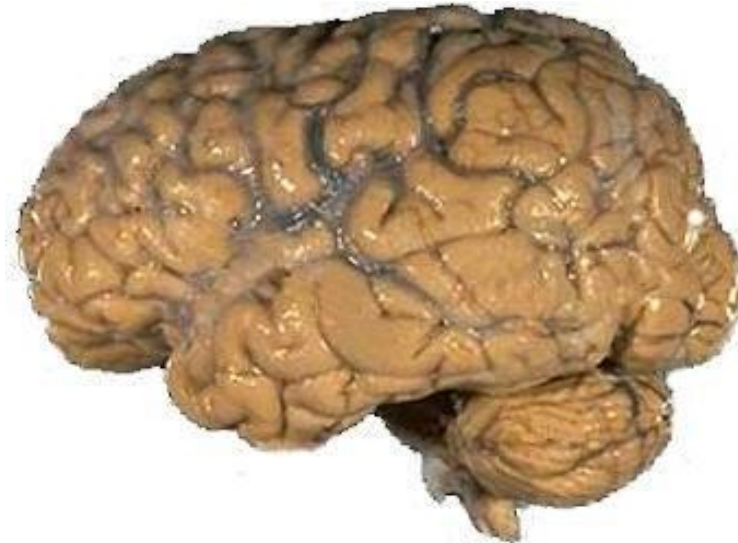
Maus

0,4 g, 70 Millionen Neuronen



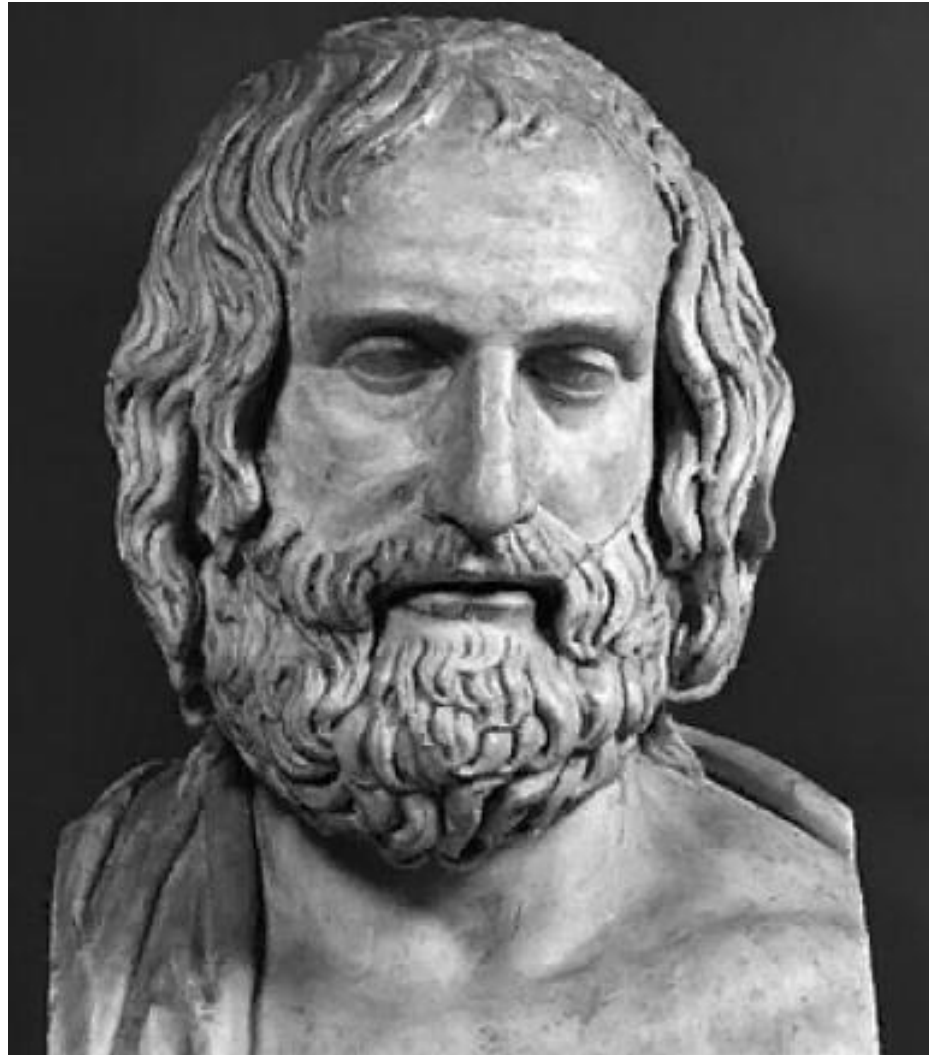
Mensch

1500 g, 90 Milliarden Neuronen



Humanes Hirn und Maushirn: > 1000- facher Unterschied





Der Mensch ist das Maß aller Dinge

Protagoras (490-411 B.C.)

Vielen Dank für Ihr Interesse!

Florian Holsboer

