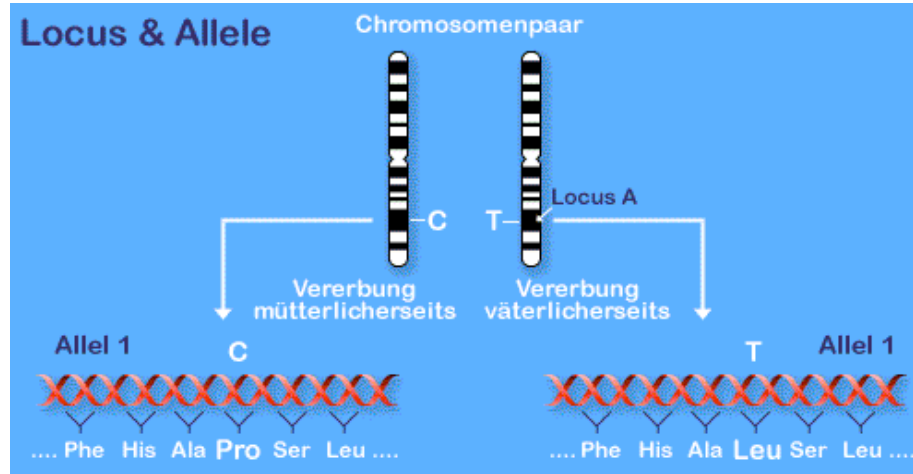


Genom-basierte personalisierte Pharmakotherapie in der Psychiatrie: Wunsch und Wirklichkeit

Prof. Dr. med. Andreas Papassotiropoulos
Molecular and Cognitive Neurosciences (MCN)
Department of Biomedicine and University Psychiatric Clinics
University of Basel

Psychiatrisches Kolloquium FS2023, 24. Februar 2023

Genetische Polymorphismen



Quelle: Roche

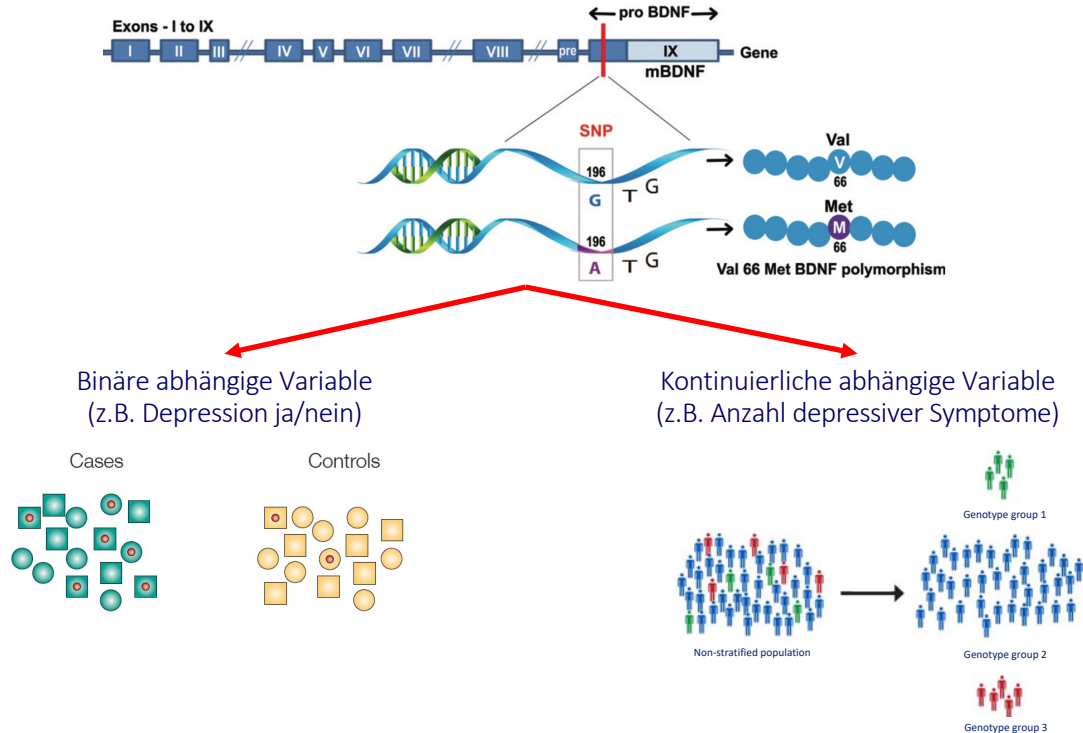
Eine Mutation, die in einer Population mit einer relativen Frequenz von mindestens 1 % vorkommt, wird als Polymorphismus bezeichnet.

Locus - Lage eines Gens oder eines genetischen Markers im Genom

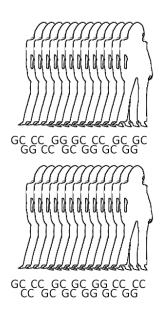
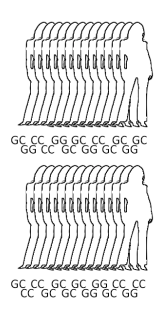
Allel - Alternative Formen eines Gens oder eines genetischen Markers

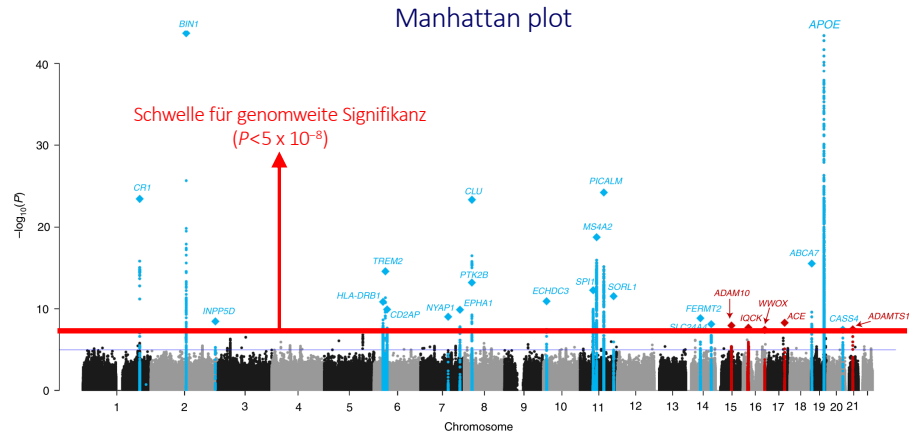
Genotyp - Die bei einem Individuum beobachteten Allele an einem bestimmten Locus

Kandidatengen-Studien

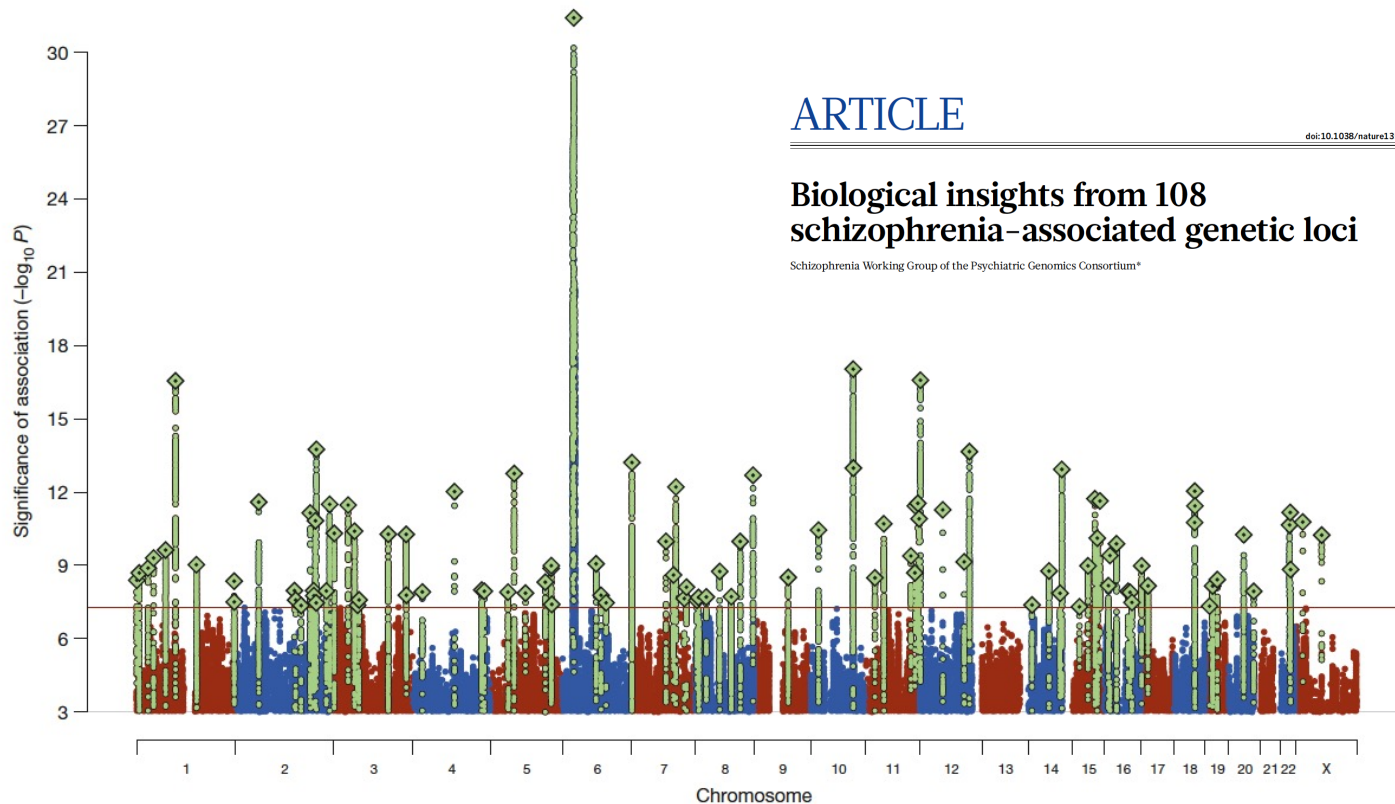


Genom-weite Assoziationsstudien (GWAS)

	SNP1	SNP2	SNP...
	Cases	Cases	<i>Repeat for all SNPs</i>
	Count of G: 2104 of 4000	Count of G: 1648 of 4000	
	Frequency of G: 52.6%	Frequency of G: 41.2%	
	Controls	Controls	
	Count of G: 2676 of 6000	Count of G: 2532 of 6000	
	Frequency of G: 44.6%	Frequency of G: 42.2%	
	P-value: $5.0 \cdot 10^{-15}$	P-value: 0.33	



GWAS - Schizophrenie



Article

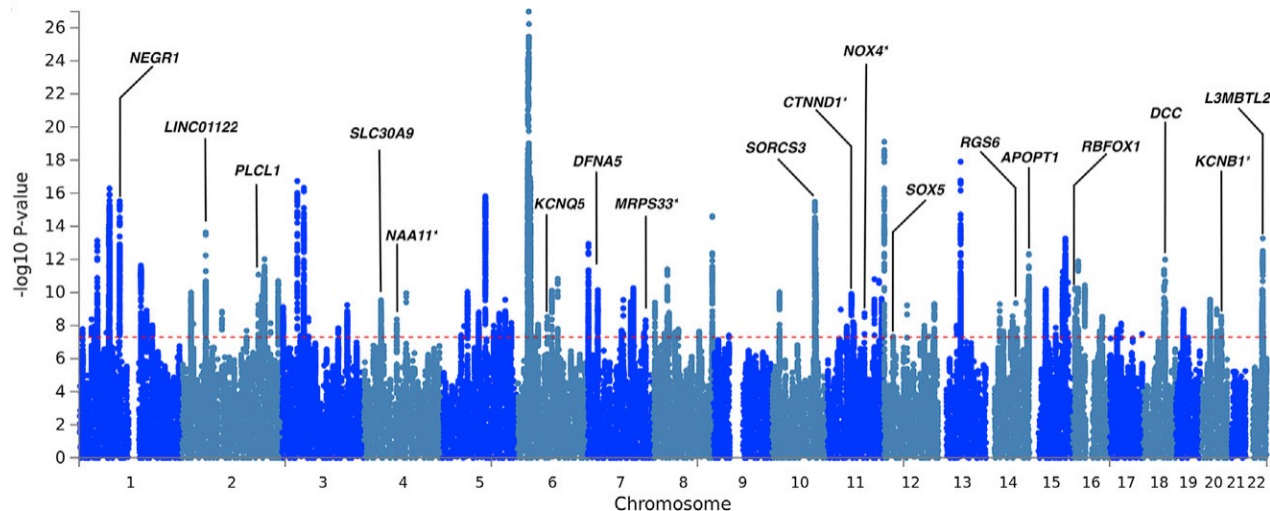
Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium^{1,*,*}

¹Lead Contact: Jordan W. Smoller

*Correspondence: plee0@mgm.harvard.edu or jsmoller@mgm.harvard.edu

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.020>



Diagnosen psychischer Störungen: Unspezifisch

Psychiatrische Diagnosen



- Diagnosespektrum
- Phänotypische Heterogenität
- Biologische Heterogenität

Beispiel: major depression nach DSM-V

Gewichtsabnahme



Gewichtszunahme

Insomnie



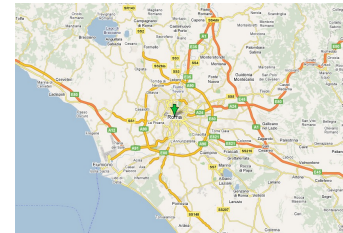
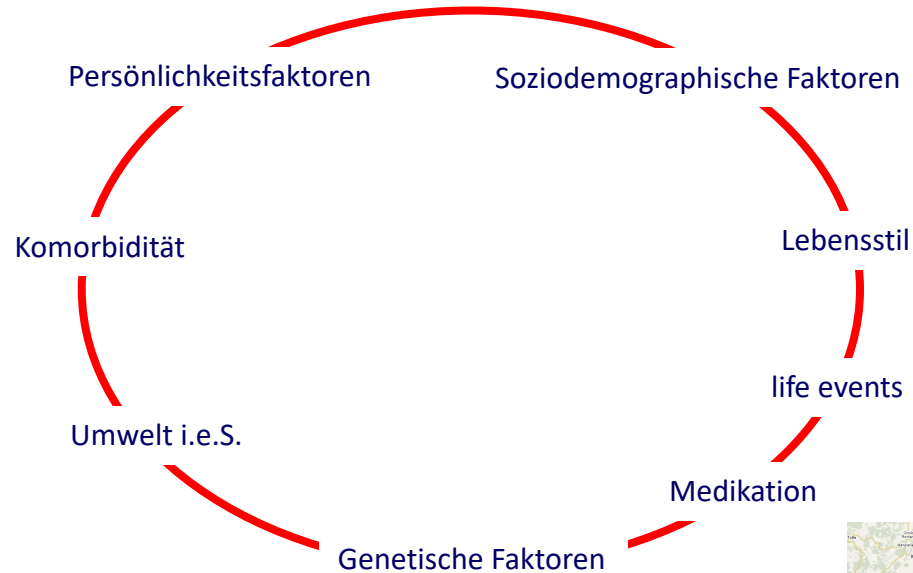
Hypersomnie

Psychomotorische Unruhe

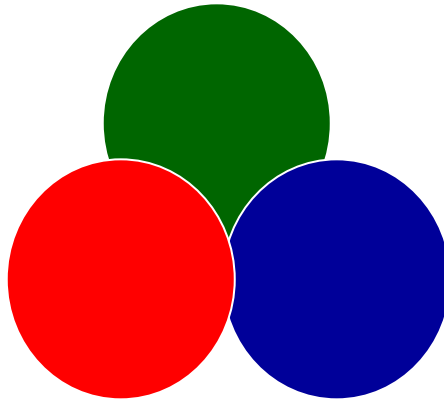
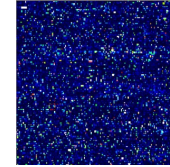
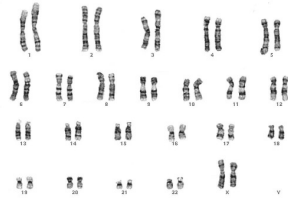


Psychomotorische Verlangsamung

Multifaktorielles Entstehungsmodell



Personalisierte Medizin: Wofür?

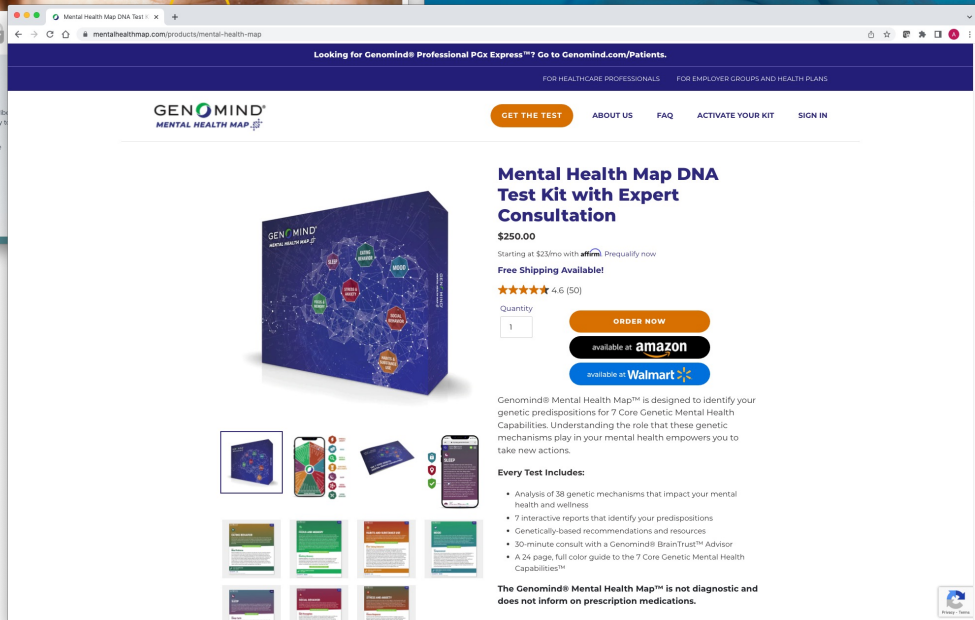
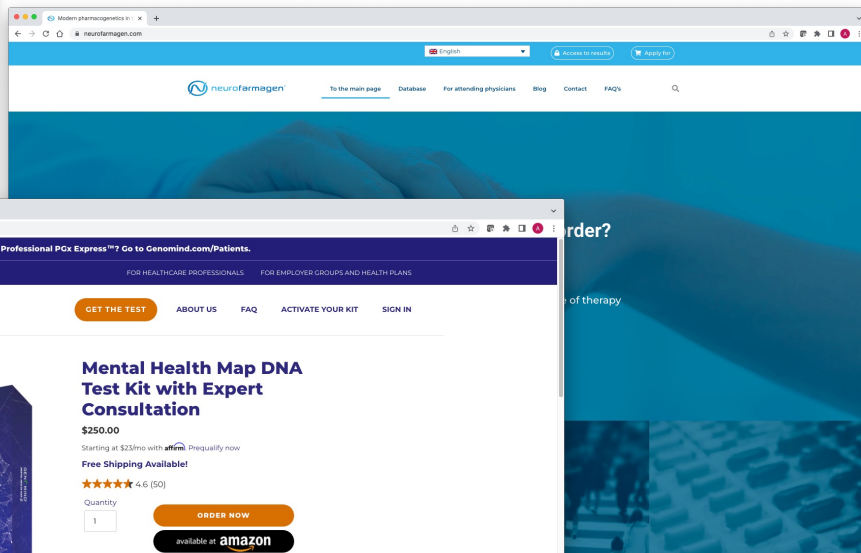
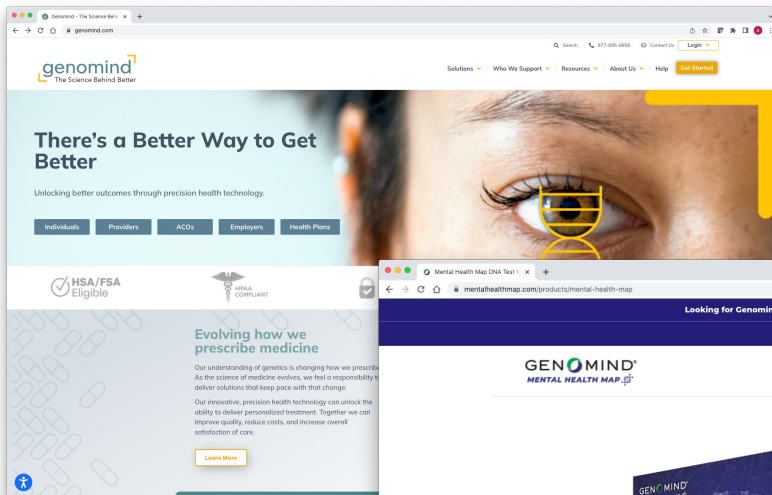


Vorhersage?

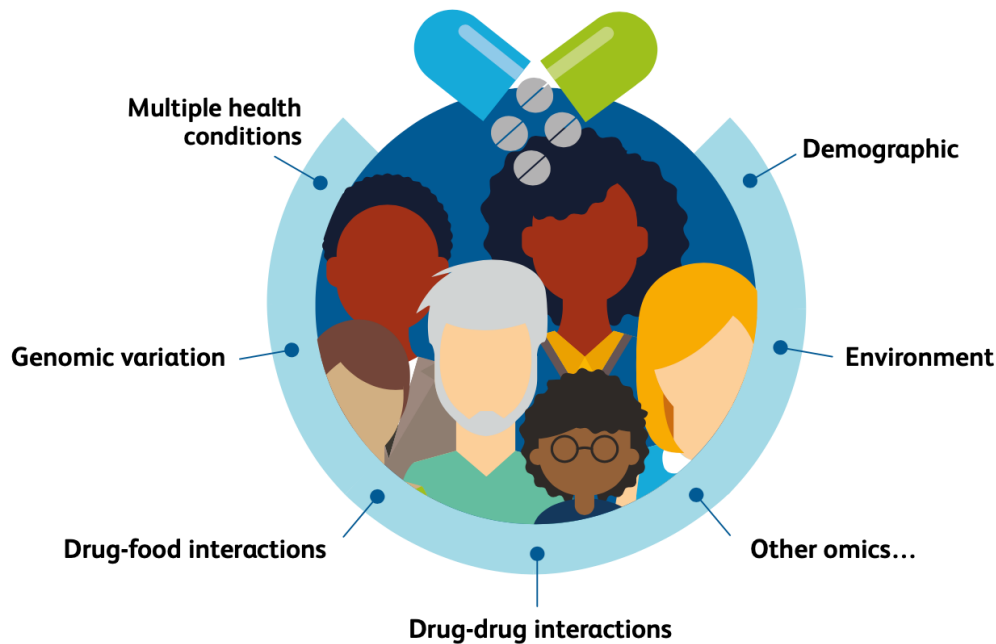
Diagnose?

Pharmakogenetik?

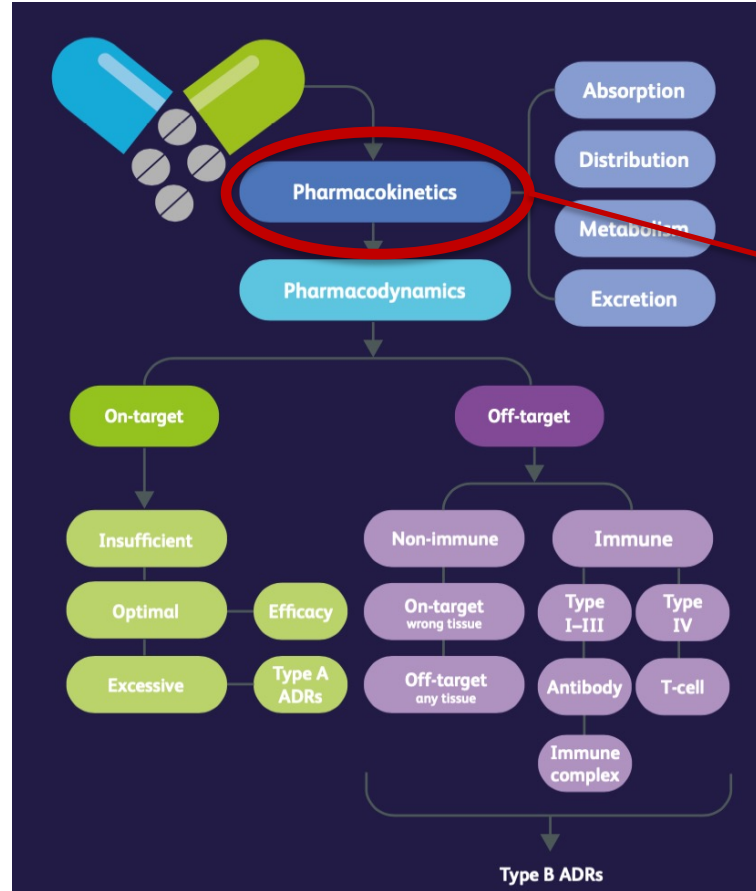
Genetik – Ein Geschäftsmodell



Genetische Variation: Ein Faktor unter vielen



Pharmakogenetik: Mehrere mögliche Ansatzpunkte



Psychiatrisch relevante Pharmakogenetik

FDA Empfehlungen

- Liste I: pharmakogenetische Assoziationen mit ausreichender wissenschaftlicher Evidenz
- Subgruppen von Patient:innen mit bestimmten genetischen Varianten
- Metabolismus, Ansprechen auf Therapie, unerwünschte Wirkungen

<https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>

Drug	Gene	Affected Subgroups+	Description of Gene-Drug Interaction
Amphetamine	CYP2D6	poor metabolizers	May affect systemic concentrations and adverse reaction risk. Consider lower starting dosage or use alternative agent.
Aripiprazole	CYP2D6	poor metabolizers	Results in higher systemic concentrations and higher adverse reaction risk. Dosage adjustment is recommended. Refer to FDA labeling for specific dosing recommendations.
Carbamazepine	HLA-B	*15:02 allele positive	Results in higher adverse reaction risk (severe skin reactions). Avoid use unless potential benefits outweigh risks and consider risks of alternative therapies. Patients positive for HLA-B*15:02 may be at increased risk of severe skin reactions with other drugs that are associated with a risk of Stevens Johnson Syndrome/Toxic Epidermal necrolysis (SJS/TEN). Genotyping is not a substitute for clinical vigilance.

FDA Empfehlungen

- Liste I: pharmakogenetische Assoziationen mit ausreichender wissenschaftlicher Evidenz
- Subgruppen von Patient:innen mit bestimmten genetischen Varianten
- Metabolismus, Ansprechen auf Therapie, unerwünschte Wirkungen

<https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>

Drug	Gene	Affected Subgroups+	Description of Gene-Drug Interaction
Citalopram	CYP2C19	poor metabolizers	Results in higher systemic concentrations and adverse reaction risk (QT prolongation). The maximum recommended dose is 20 mg.
Pimozide	CYP2D6	poor metabolizers	Results in higher systemic concentrations. Dosages should not exceed 0.05 mg/kg in children or 4 mg/day in adults who are poor metabolizers and dosages
Vortioxetine	CYP2D6	poor metabolizers	Results in higher systemic concentrations. The maximum recommended dose is 10 mg.

FDA Empfehlungen

- Liste II: pharmakogenetische Assoziationen mit möglicher Auswirkung auf Pharmakokinetik

<https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>

Drug	Gene	Affected Subgroups+	Description of Gene-Drug Interaction
Amitriptyline	CYP2D6	ultrarapid, intermediate, or poor metabolizers	May alter systemic concentrations.

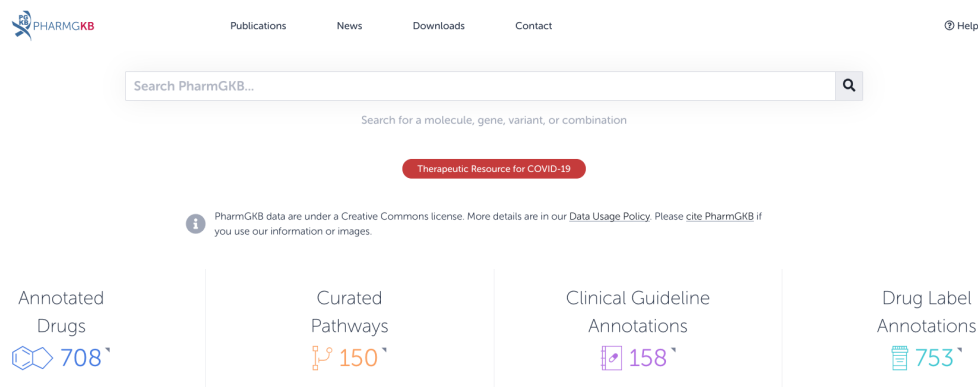
•
•
•
•
•

Drug labeling and pharmacogenetic testing guidelines

- Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Atomoxetine
Dosisanpassung je nach CYP2D6 oder CYP2C19 Genotypen (CAVE: klinische Realität)
- Carbamazepin
*HLA-B*1502 Genotypisierung bei Patient:innen mit asiatischem Hintergrund erforderlich*
- Phenytoin
*HLA-B*1502 Genotypisierung bei Patient:innen mit asiatischem Hintergrund empfohlen*
- SSRIs
Unklar

Drozda et al., *Pharmacotherapy* 2014
Bousman et al., *Pharmacopsychiatry* 2021
Murphy, *Molecular Psychiatry*, 2022

Pharmacogenomics knowledge base / Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC)



The screenshot shows the PharmGKB website interface. At the top, there is a navigation bar with links for Publications, News, Downloads, and Contact, along with a Help icon. Below the navigation bar is a search bar with the placeholder text "Search PharmGKB..." and a magnifying glass icon. Under the search bar, a message reads "Search for a molecule, gene, variant, or combination". A red button labeled "Therapeutic Resource for COVID-19" is positioned below the search bar. Further down, a notice states: "PharmGKB data are under a Creative Commons license. More details are in our Data Usage Policy. Please cite PharmGKB if you use our information or images." At the bottom, there are four columns of data:

Category	Count
Annotated Drugs	708
Curated Pathways	150
Clinical Guideline Annotations	158
Drug Label Annotations	753

Der Fall *ABCB1*



Der Fall *ABCB1*

SNP rs2032583

SNP rs2235015

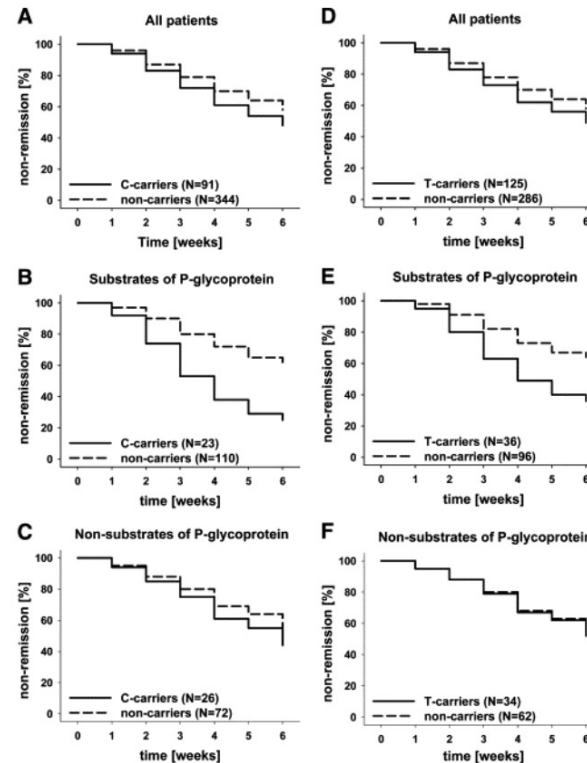
Polymorphisms in the Drug Transporter Gene *ABCB1* Predict Antidepressant Treatment Response in Depression

Manfred Uhr,^{1,*} Alina Tontsch,¹ Christian Namendorf,¹ Stephan Ripke,¹ Susanne Lucae,¹ Marcus Ising,¹ Tatjana Dose,¹ Martin Ebinger,¹ Marcus Rosenhagen,¹ Martin Kohli,¹ Stefan Kloiber,¹ Daria Salyakina,¹ Thomas Bettecken,¹ Michael Specht,¹ Benno Pütz,¹ Elisabeth B. Binder,¹ Bertram Müller-Myhsok,¹ and Florian Holsboer¹

¹Max Planck Institute of Psychiatry, Kraepelinstr. 10, 80804 Munich, Germany

*Correspondence: uhr@mpipsykl.mpg.de

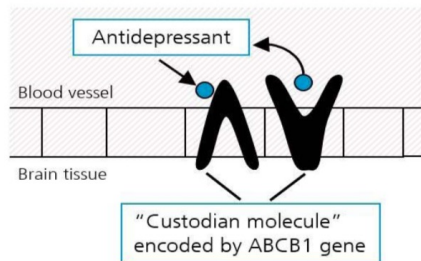
DOI 10.1016/j.neuron.2007.11.017



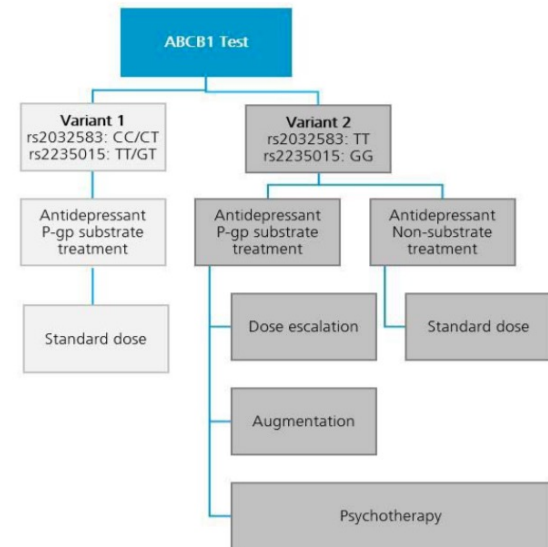
Citalopram
Paroxetin
Amitriptylin
Venlafaxin

Fluoxetin

Der Fall *ABCB1*



Antidepressants that are Pgp substrate	Examples for non-substrates
Paroxetine	Fluoxetine
Citalopram	Mirtazapine
Escitalopram	Agomelatine
Venlafaxine	Bupropione
Amitriptyline	Trazodone
Amitriptyline oxide	Lamotrigine
Nortriptyline	
Trimipramine	
Sertraline	
Levomilnacipran	
Vilazodone	
Doxepine	
Vortioxetine	
Duloxetine (weak)	
Hypericum	



Der Fall *ABCB1*

RICHTLINIEN

Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen: Update 2016, Teil 1¹

Die Akutbehandlung depressiver Episoden

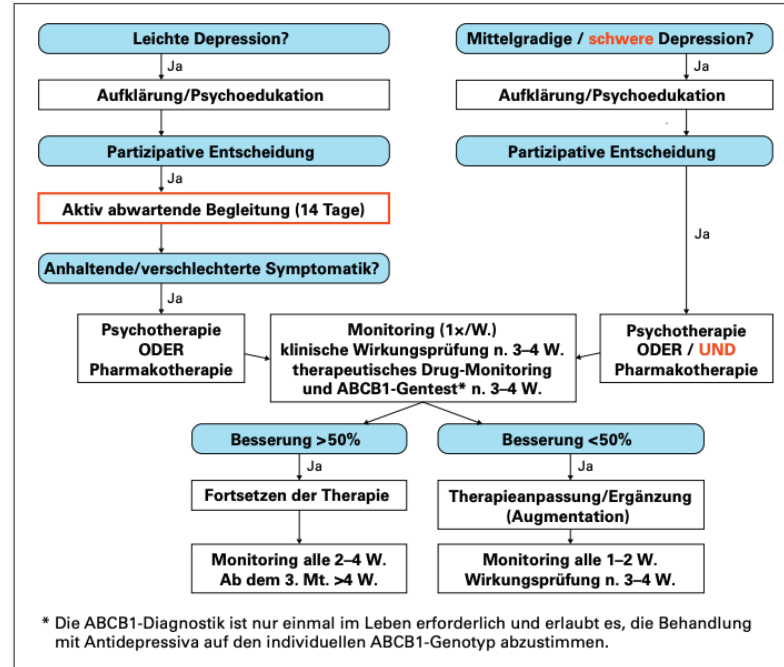


Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie depressiver Störungen. Diese Therapieplan-Empfehlung basiert auf folgenden Kriterien: Evidenz und Konsens; ethische Verpflichtung; klinische Relevanz; Anwendbarkeit; Patientenpräferenz und Umsetzbarkeit (nach [3]).

Empfehlungen für Diagnostik und Therapie der Depression im Alter

Therapy Recommendations for Diagnosis and Treatment
of Depression in Old Age

Vorgehen bei Therapieresistenz

Gemäss den Schweizerischen Behandlungsempfehlungen zur somatischen Behandlung der unipolaren Depression, die auch unter den eingangs erwähnten Vorsichtsmassnahmen im Alter angewendet werden können, soll bei Therapieresistenz zunächst die Optimierung der Behandlung in Form von Dosiserhöhungen mit Bestimmung der Plasmaspiegel angestrebt werden. Zudem soll durch die Bestimmung des **ABCB1**-Genotyps die pharmakokinetische Situation an der Blut-Hirn-Schranke in die Therapieplanung einbezogen werden [109].

Der Fall *ABCB1*



***ABCB1* gene variants and Antidepressant Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis including results from the CAN-BIND-1 Study**

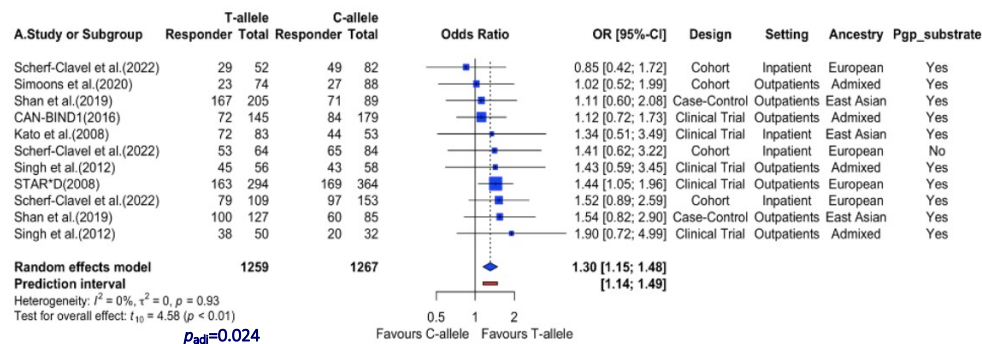
- Eigene Studie in der CAN-BIND-1 Kohorte
- Zusätzliche Meta-Analyse
- Untersucht: Ansprechen auf Behandlung, Remissionsrate
- 6 Polymorphismen im *ABCB1* Gen

- Resultate der CAN-BIND-1 Kohorte: keine signifikanten Effekte

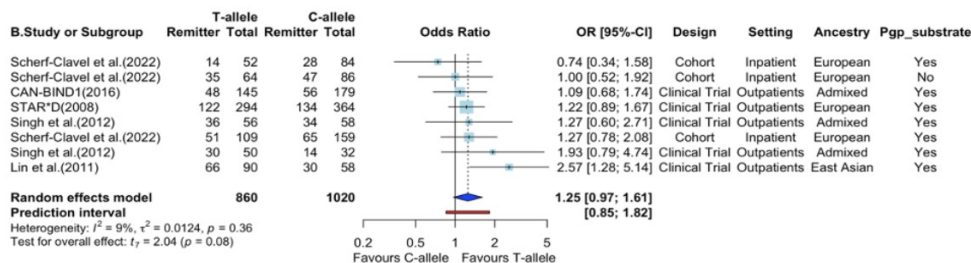
Der Fall *ABCB1*

ABCB1 gene variants and Antidepressant Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis including results from the CAN-BIND-1 Study

Ansprechen auf Behandlung



Remissionsrate



Der Fall *ABCB1*



***ABCB1* gene variants and Antidepressant Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis including results from the CAN-BIND-1 Study**

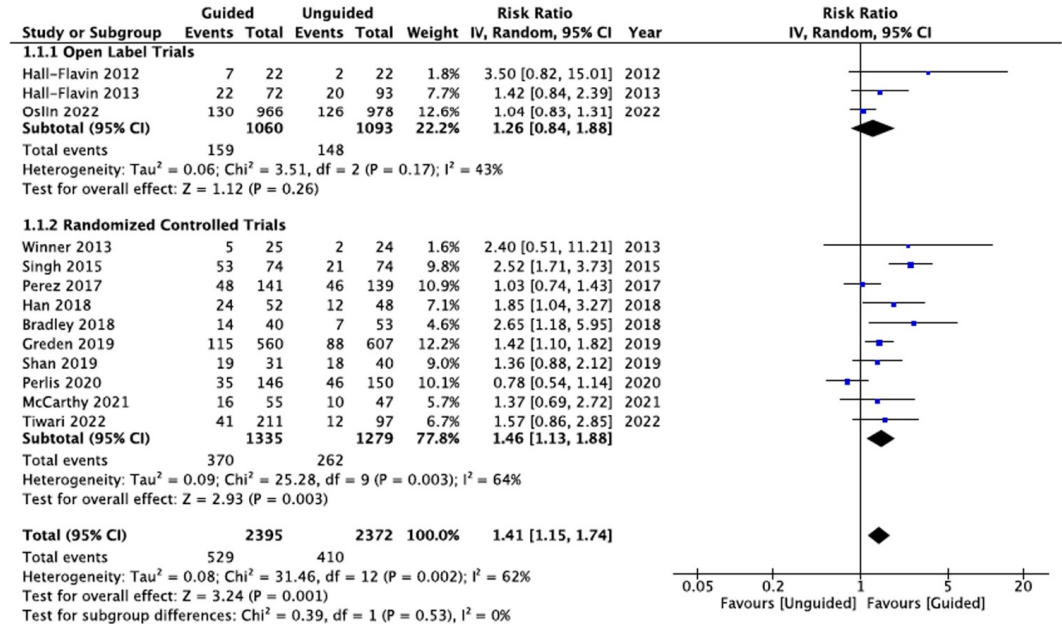
- Die Resultate unterstützen die Anwendung der *ABCB1* Genotypisierung für pharmakogenetische Zwecke zum jetzigen Zeitpunkt nicht.
- Mehr Forschung notwendig.

- Bei wichtigen genetischen Befunden: Entwicklung geeigneter Algorithmen, die zur Dosisanpassung beitragen und die Sicherheit und Wirksamkeit verbessern
- CYP2D6-Genotypisierung für trizyklische Antidepressiva (CAVE: Nicht eindeutig erwiesen, dass das Screening auf *CYP2D6* in der Primärversorgung kosteneffektiv ist (*Sluiter et al., The Pharmacogenomics Journal, 2019*))
- HLA-B*1502 Genotypisierung bei Patient:innen mit asiatischem Hintergrund erforderlich
- Mehr Forschung

Pharmakogenetik und Remission depressiver Symptomatik

- Systematisches Review und Meta-Analyse
- Prospektive randomisierte klinische Studien (RCTs)
- 4767 Patientinnen und Patienten
- Cytochrom P450 Gene

- Moderater Effekt
- Cave: Generalisierbarkeit
- Cave: verschreibenden Ärzt:innen waren nicht verblindet

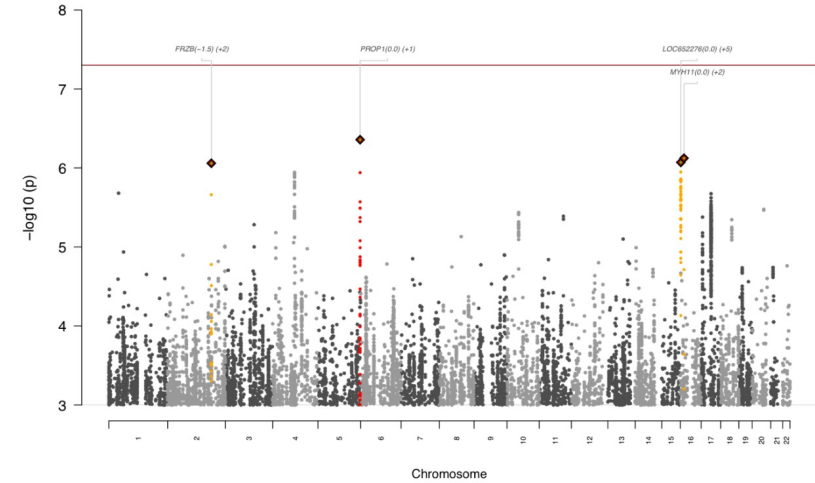
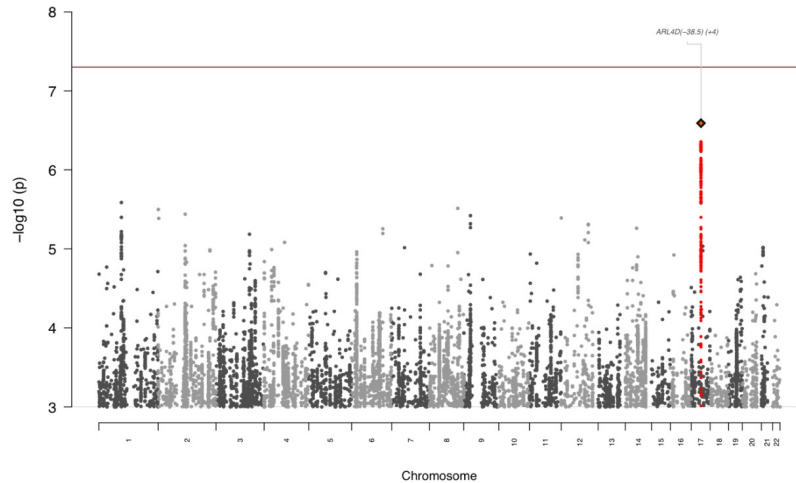


Genomweite Assoziationsstudie (GWAS)

Ansprechen auf Antidepressiva

- Grösste GWAS aktuell
- Phänotypen: Remission ($n_{\text{remit}} = 1852$, $n_{\text{nonremit}} = 3299$)

proz. Verbesserung ($n=5218$)



Pharmakogenetik in der Psychiatrie: Wie weiter?



- Keine Pharmakogenetik ohne spezifische Krankheitskenntnisse!
- Ausgewogene Zusammensetzung der Fachausschüsse
- Transparenz
- Umgang mit Interessenkonflikten
- Systematische Reviews
- Beurteilung der klinischen Relevanz anhand von klaren Bewertungskriterien
- Ausarbeitung von Empfehlungen
- Regelmäßige Aktualisierungen

GWAS - Depression

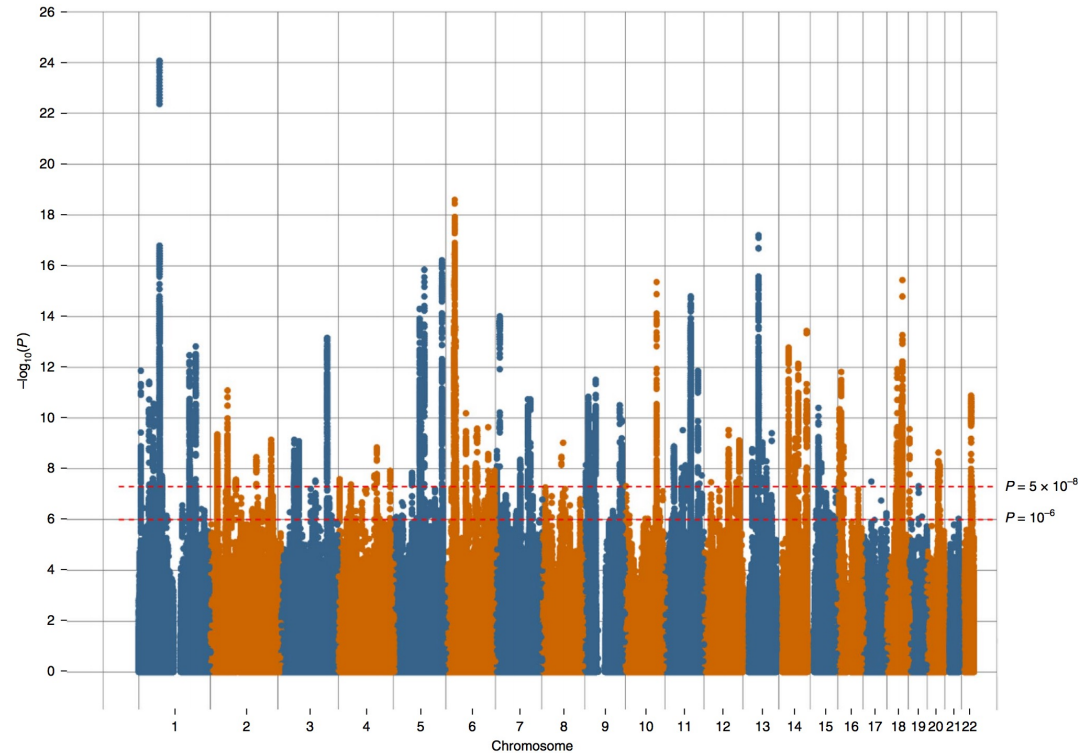
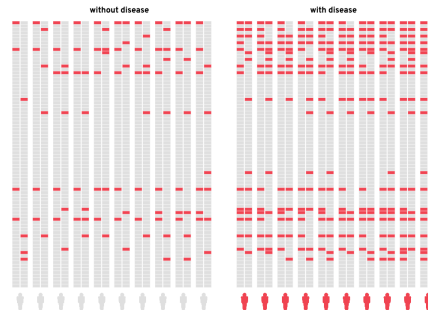


Fig. 1 | Manhattan plot of the observed $-\log_{10} P$ values of each variant for an association with depression in the meta-analysis ($n = 807,553$; 246,363 cases and 561,190 controls). Variants are positioned according to the GRCh37 assembly.

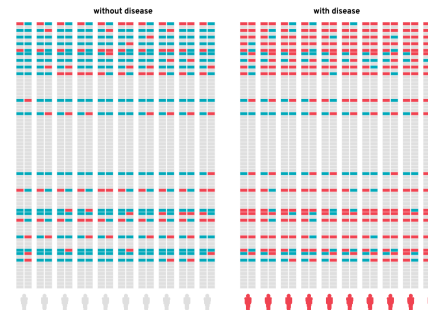
Polygenic scores

Ein **polygenic score (PS)** wird verwendet, um das Risiko einer Person für eine bestimmte Krankheit auf der Grundlage ihrer Genetik abzuschätzen.

Tritt eine genetische Variante häufiger bei Menschen mit einer Krankheit auf, wird sie mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht.



Tritt eine genetische Variante häufiger bei Menschen ohne eine Krankheit auf, wird sie mit einem geringeren Risiko in Verbindung gebracht.



Polygenic scores

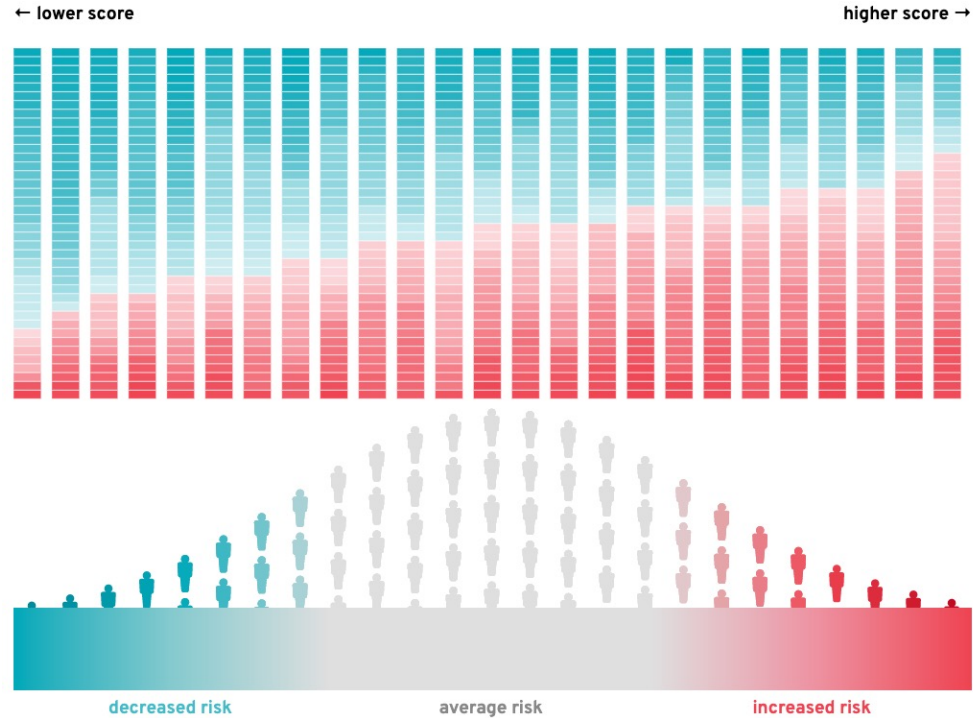
Einige Risikovarianten haben eine **große Auswirkung** auf das Risiko und einige Risikovarianten haben eine geringe Auswirkung auf das Risiko.



PS-Berechnung: Addition der Gesamtzahl der risikoerhöhenden und risikoverringenden Varianten sowie der Größe ihrer Auswirkungen.



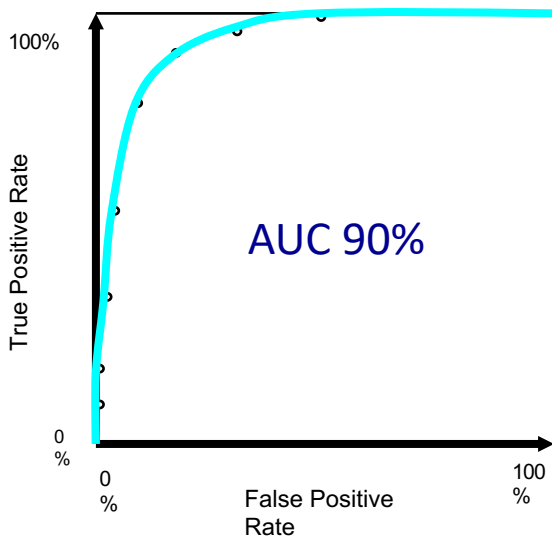
Polygenic scores



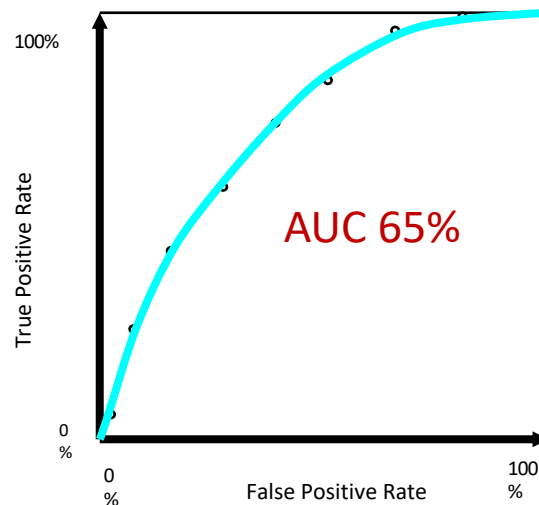
Notiz: PRS für Erkrankungen, PS für quantitative Merkmale

ROC Analyse

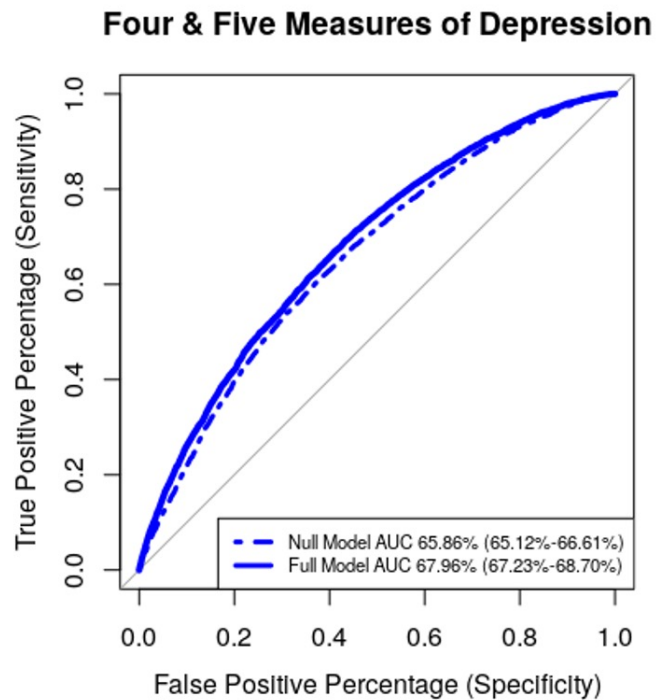
Ein guter Test



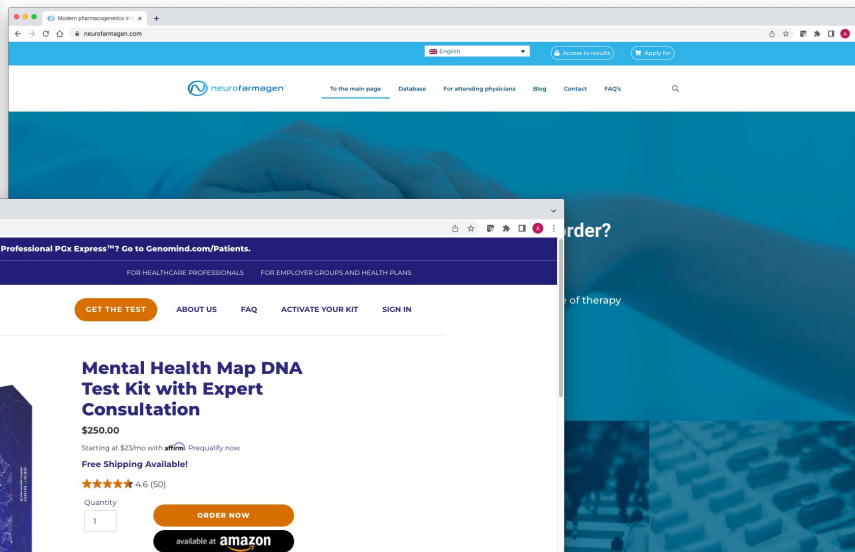
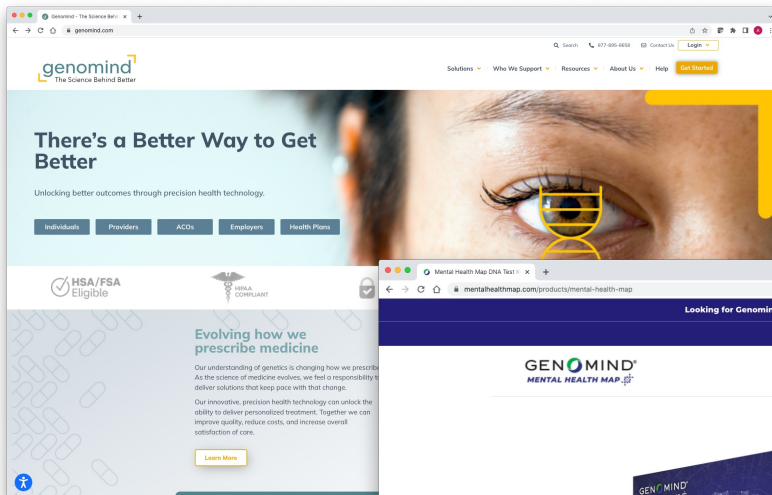
Ein schlechter Test



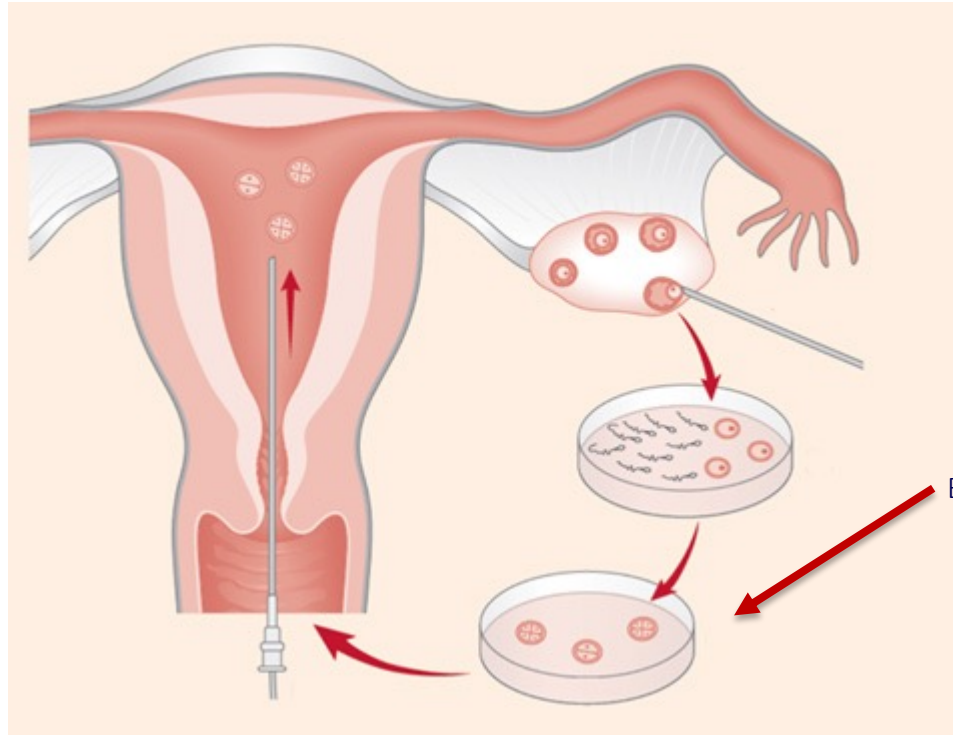
ROC Analyse – Depression polygenic risk score



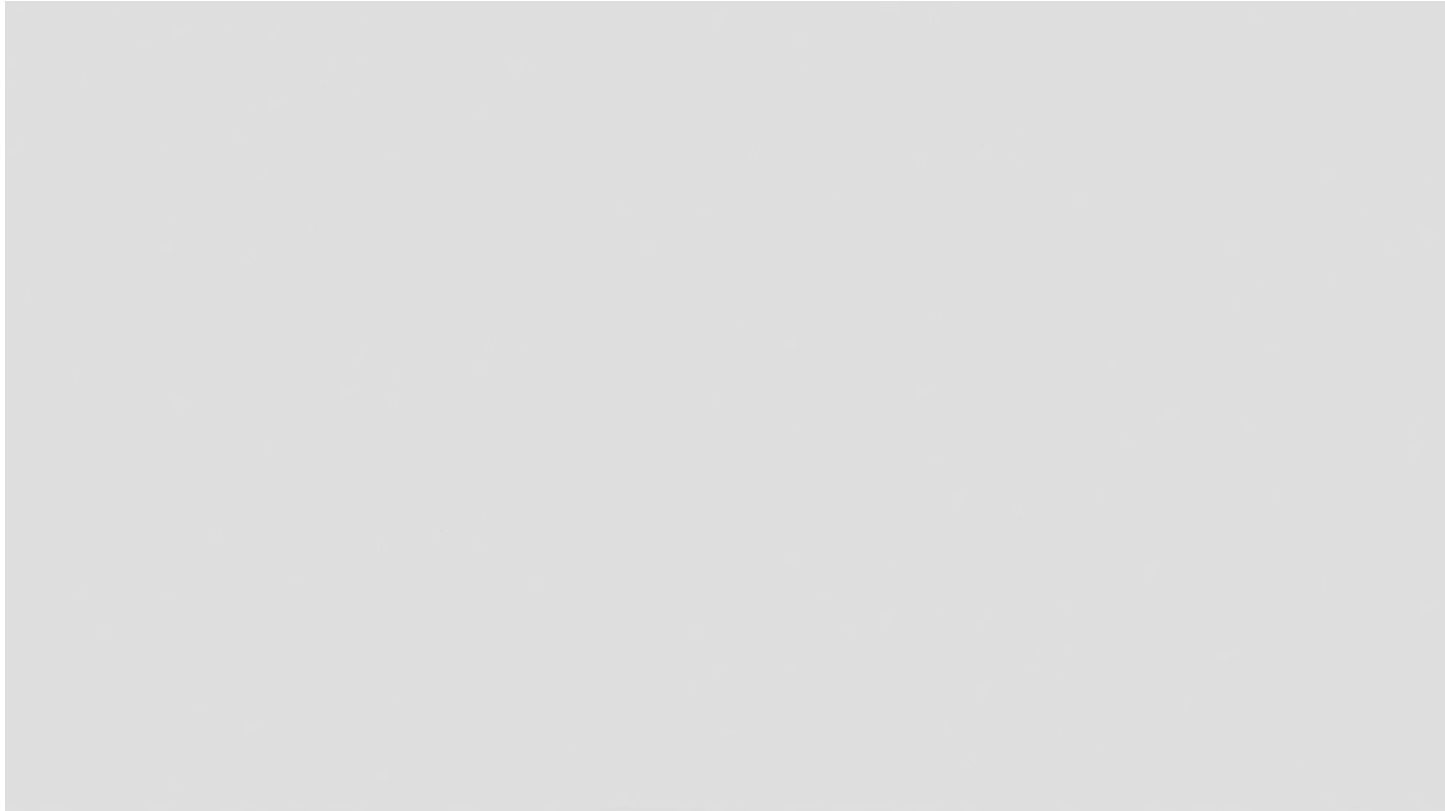
Genetik – Ein Geschäftsmodell



Polygenic scores and in vitro Fertilisation (IVF)



PRS als Geschäftsidee: Genomic prediction Inc.



Position der International Society for Psychiatric Genetics



- Erstens sagen polygene Risikoscores nichts darüber aus, ob eine Person eine Krankheit entwickeln wird. Sie messen nur einen von vielen möglichen Risikofaktoren.
- Zweitens sind polygene Risikoscores nicht spezifisch für eine einzelne Erkrankung. Das bedeutet, dass die Selektion für eine Krankheit auch andere genetische Merkmale beeinflussen kann.
- Drittens ist nicht bekannt, wie das Risikoniveau den zukünftigen Eltern genau mitgeteilt werden kann.
- Viertens: In vielen Ländern gibt es für das polygene Embryoscreening keine Vorschriften oder Kontrollen zum Schutz vor Missbrauch, wie dies bei anderen Gentests der Fall ist.
- Fünftens: Das Screening von Embryonen auf psychiatrische Erkrankungen kann die Stigmatisierung dieser Diagnosen verstärken.
- Schließlich wurde die psychiatrische Genetik in der Vergangenheit für eugenische Zwecke missbraucht, und das polygene Embryoscreening wirft viele ethische, rechtliche und soziale Fragen auf, die potenziell zu Schaden führen können und noch nicht untersucht oder behandelt wurden.

Personalisierte Medizin und psychische Gesundheit – Die Vision

Symptom-based categories

Major depressive disorder



Mild depression
(dysthymia)



Bipolar depression



Integrated data

Genetic risk
polygenic risk score

Brain activity
insula cortex

Physiology
inflammatory markers

Behavioral process
affective bias

Life experience
social, cultural, and
environmental factors



Data-driven categories

Cluster 1



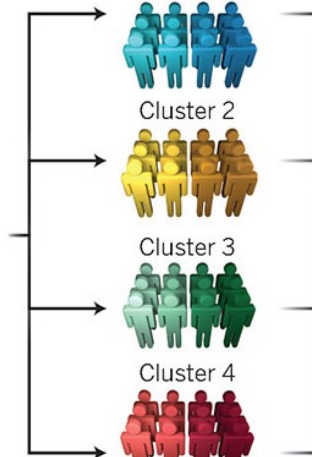
Cluster 2



Cluster 3



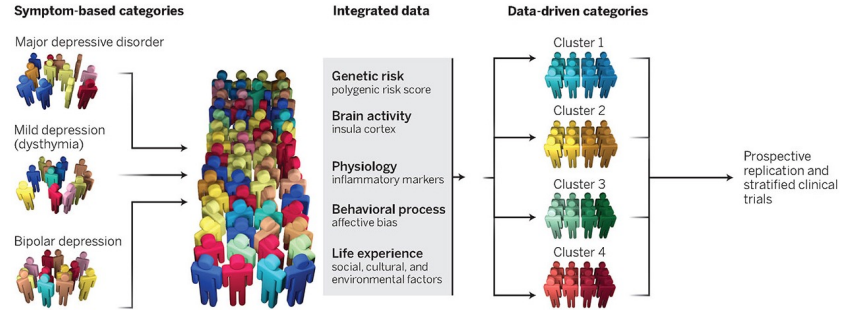
Cluster 4



Prospective
replication and
stratified clinical
trials

Personalisierte Medizin

Chancen



Fallstricke

