

# „Wir legen die Basis für eine personalisierte Psychiatrie“

**Interview** |transkript sprach mit Florian Holsboer, Geschäftsführer der HMNC Holding, über den weltersten Stratifizierungstest für Antidepressiva und die unternehmenseigene Pipeline.



**Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer** ist seit Juli 2014 Vorsitzender der Geschäftsführung der im Jahr 2010 gemeinsam mit dem Finanzunternehmer Carsten Maschmeyer gegründeten HMNC Holding GmbH. Zuvor war der promovierte Chemiker und Mediziner 25 Jahre lang Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München und zwei Jahre lang Leiter der psychiatrischen Klinik der Universität Freiburg.

**|transkript >** In der Onkologie feiert die personalisierte Medizin große Erfolge. Was bremst den Ansatz in der Psychiatrie, zum Beispiel beim Krankheitsproblem Nr. 1: der Depression?

**Holsboer >** *Onkologen haben einen großen Vorteil, wenn es um die Identifizierung der molekularen Störungen geht, die der Krebserkrankung zugrunde liegen: Sie können erkranktes Gewebe entnehmen, das molekulare Ziel identifizieren und dann Patientengruppen mit ebendiesem molekularen Defekt zielgerichtet mit einem Antikörper therapieren. Ärzte, die eine Depression diagnostizieren, haben diese Möglichkeit zur Gewebeentnahme nicht. Ihnen fehlte bisher auch eine Entscheidungshilfe, wenn es darum geht, das Antidepressivum auszuwählen, auf das der Patient individuell am besten anspricht und das auf seine individuelle Symptomatik oder Krankheitsursache optimal zugeschnitten ist. Entsprechend*

*sehen heutige Antidepressiva auch aus: es sind Breitbandtherapeutika, die an allen erdenklichen Stellschrauben drehen, entsprechend unspezifisch wirken und zahlreiche Nebenwirkungen haben.*

**|transkript >** Bereits bevor Sie zusammen mit Carsten Maschmeyer die HMNC Holding GmbH gründeten, haben Sie intensiv daran gearbeitet, die Diagnose von Depressionen auf molekulare Füße zu stellen – warum?

**Holsboer >** *Am Max-Planck-Institut für Psychiatrie habe ich jahrzehntelang dafür gekämpft, eine objektive Labordiagnostik in die Psychiatrie einzuführen. Ein Grund: Ob ein Patient auf das gewählte Antidepressivum anspricht, ist erst nach 6 bis 12 Wochen Therapie klar – eine quälend lange Wartezeit für den Patienten, gerade auch wegen der teils sehr unangenehmen Nebenwirkungen. Dies wirkt sich direkt auf die Therapietreue und damit den Therapieerfolg aus. Es*

*gibt keinen größeren Risikofaktor für das Wiederauftreten der Depression als eine unvollständige Krankheitsremission. Deshalb haben wir vor knapp 15 Jahren am Max-Planck-Institut begonnen, einen Test zu entwickeln, mit dem wir bereits vor der Verordnung prüfen können, ob ein Patient auf das gewählte Antidepressivum anspricht, ob er möglicherweise eine höhere Dosis oder sogar ein anderes Präparat benötigt. Seit diesem Sommer vermarktet die HMNC diesen sogenannten ABCB1-Test.*

**|transkript >** Auf welcher Basis identifiziert der Test die Drug Responder?

**Holsboer >** *Am Max-Planck-Institut haben wir als weltweit erste Gruppe erkannt und 2004 publiziert, dass ein Transportmolekül im Endothel der Hirnkapillaren entscheidend dafür ist, wie gut ein Antidepressivum über die Blut-Hirn-Schranke transportiert wird. Die Aufgabe dieses P-Glykoproteins ist es, das Hirn vor dem Eindringen möglicherweise schädlicher Fremdstoffe zu schützen. Aber auch nützliche Moleküle wie Medikamente werden, nachdem sie an das Transportprotein gebunden wurden, unter Energieverbrauch wieder in die Blutbahn zurückbefördert. Wir haben entdeckt, dass es viele verschiedene Varianten des Gens gibt, welches das P-Glykoprotein kodiert. Das erklärt, weshalb Patienten ganz unterschiedlich auf ein Antidepressivum ansprechen. Je nachdem welche Genvarianten vorliegen, wird dieses nämlich schneller oder langsamer in das Blut zurücktransportiert. Es gelangt also mehr oder weniger Wirkstoff ins Gehirn. Unser ABCB1-Test weist nach, welche Genvariante vorliegt. Das einzige, was wir dazu brauchen, ist eine Blutprobe, aus der wir die DNA isolieren. Das Testergebnis zeigt dem Arzt, ob der Patient bei der normalen Dosis anspricht, ob er von Anfang an eine höhere Dosis wählen muss oder ob er besser auf ein*

Antidepressivum zurückgreift, das nicht vom P-Glykoprotein erkannt wird.

**transkript** > Wie gehen Sie als kleines Unternehmen denn die Vermarktung eines solchen Tests an?

**Holsboer** > Wir gehen dabei schrittweise vor. Seit Juli bieten wir den Test in einer Pilotphase in Kooperation mit Labor Berlin als Dienstleistung in der Schweiz und in Deutschland an. Von Anfang nächsten Jahres an werden wir ihn dann als Kit vermarkten, den Krankenhausbüros bestellen können. Unser Ziel ist es zu zeigen, dass wir in diesen Ländern ein Produkt anbieten können, das vom Markt angenommen wird. Für den weltweiten Vertrieb wollen wir dann einen großen Diagnostikpartner gewinnen.

**transkript** > Wie schätzen Sie das Marktpotential für den ABCB1-Test ein?

**Holsboer** > Weltweit gibt es 350 Millionen Patienten, die an Depressionen leiden. In Deutschland haben wir gut 4 Millionen Erkrankte, von denen zumindest die Hälfte mit Antidepressiva behandelt werden müssen. Wenn die alle den Test machen, den wir derzeit als Selbstzahlerleistung für 167 Euro anbieten, sind wir sehr zufrieden. Wir haben über die Jahre viel Eigenkapital investiert, das nun wieder eingespielt werden will.

**transkript** > Wie realistisch, glauben Sie, ist dieses Ziel?

**Holsboer** > Wenn es sich durchsetzt, dass der Arzt zu Beginn einer Pharmakotherapie nicht nur ein Blutbild macht, sondern auch einen Test, der die Therapieauswahl verbessern hilft, sind wir dem Ziel schon sehr nahe, dass der Test Bestandteil der medizinischen Leitlinien wird. In der Schweiz ist der ABCB1-Test bereits in die dortigen Leitlinien aufgenommen, in Deutschland sind wir sozusagen im Vorzimmer. Ist der Test erst einmal in diese, in Deutschland sehr bindenden Empfehlungen für die ärztliche Praxis aufgenommen, ist die Annahme, dass wir zumindest 25% der Erkrankten erreichen, nicht mehr sehr utopisch.

**transkript** > Wie wollen Sie die Einnahmen aus dem Testgeschäft nutzen?

**Holsboer** > Der ABCB1-Test ist nur der erste Schritt. Er ermöglicht die optimierte Anwendung bereits existierender

Therapieoptionen. Das ist nichts radikal Neues. Es wurde ja bereits vor zehn Jahren erkannt, dass man mit der Entwicklung von Antidepressiva nach altem Muster nicht weiterkommt. Ihre klinische Wirkung ist mehr oder weniger gleich, es gibt nur Fortschritte bei den Nebenwirkungen. Der Versuch der Industrie, gezieltere Ansätze gegen Depression zu verfolgen, etwa die Wirkung der Stresshormone CRH1 oder Vasopressin im Gehirn zu blockieren, ist indes gescheitert. Die Unternehmen haben sich aus der Entwicklung zurückgezogen. Das hatte seinen Grund nicht etwa darin, dass CRHR1-Antagonisten nicht wirksam gewesen wären. Es fehlten nur die Mittel, die ungefähr 20% der Patienten zu identifizieren, bei denen die Überexpression von CRH krankheitsverursachend ist. Wir haben einen DNA-Test, der uns in Kombination mit bestimmten EEG-Mustern verrät, ob dies der Fall ist. Unser Plan ist es, ein geeignetes, bereits vorgetestetes Präparat in Eigenregie für diese Patienten-Subpopulation weiterzuentwickeln. Das ist für Investoren hochinteressant.

**transkript** > Sie haben also intern das Testgeschäft vom Aufbau einer eigenen Pipeline getrennt?

**Holsboer** > Wir haben Labortests, die wir heute schon einsetzen können, sowie Medikamente, denen wir durch die Kombination mit Labortests eine neue Chance geben. Da gibt es in der Firma noch andere Beispiele. Ein weiteres Entwicklungsprojekt wurde bereits am Max-Planck-Institut für Psychiatrie begonnen. Dabei geht es um die Entwicklung eines vom angstlösenden Neuropeptid S abgeleiteten Wirkstoffes. Auf der Diagnostikseite stößt ein Genexpressionstest, mit dem wir eine Untergruppe von Menschen mit posttraumatischem Stresssyndrom erkennen können, auf großes Interesse des US-Verteidigungsministeriums.

**transkript** > Fühlen Sie sich angesichts dieser ambitionierten Vorhaben eher am Start oder eher am Ziel?

**Holsboer** > Beides. Für mich ist es zunächst eine große Befriedigung zu sehen, dass sich all die Mühen gelohnt zu haben scheinen. Mit dem ABCB1-Test steht zum ersten Mal ein fachspezifischer Labortest vor der Einführung in die psychiatrische Diagnostik.

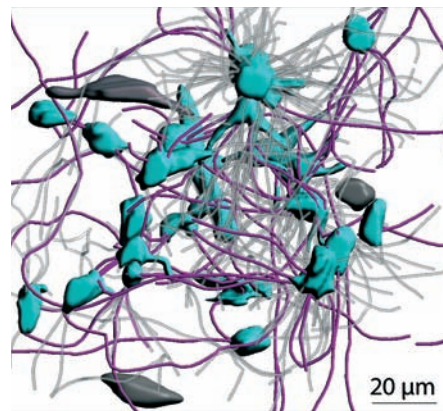
t.gabrielczyk@biocom.de

## Epidemiologie Gesünder essen reduziert Risiko für Alzheimer-Demenz

Träger der Alzheimer-Risikovariante Apolipoprotein E4 können womöglich ihr Risiko durch eine Senkung des Cholesterinspiegels mindern. In zwei Studien mit insgesamt knapp 1.800 Probanden hatten Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums ein besonders hohes Risiko für kognitive Einschränkungen in Personen mit dem e4-Allel gefunden, die zugleich unter einem erhöhten Cholesterinspiegel sowie einer Herz-Kreislauf-Erkrankung litten (DEMENTIA & GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS, doi: 10.1159/000440697).

## Gliome Wehrhaftes Nervennetz schützt Tumor vor Strahlentherapie

Es erinnert an einen Biofilm: In inoperablen, bösartigen Hirntumoren aus der Gruppe der Astrozytome verbinden sich die Nervenzellen mit langen Fortsätzen ihrer Zellmembran und bilden eine organartige Netzwerkstruktur, über die sie miteinander kommunizieren und sich gegenseitig schützen. Blockierten die Mediziner der Neurologischen Universitätsklinik und vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg diese Verschaltung, die das Team um Frank Winkler auf die Reaktivierung von Genen der frühen Gehirnentwicklung zurückführt, wuchsen die Tumore in Xenograft-Mäusen weniger invasiv und sprachen besser auf die Strahlentherapie an (NATURE, doi: 10.1038/nature16071). Die mikroskopisch zunächst in Mäusen identifizierten Membranschlänge finden sich auch bei Patienten.



Die mit bildgebenden Verfahren entdeckten, invasiv wachsenden Membranausstülpungen der Nervenzellen tasten permanent das Gehirn ab und durchdringen es mycelartig.