



ENROLL-HD: SEIT 10 JAHREN STARK

Diese Sonderausgabe von *Enroll!* feiert das 10-jährige Jubiläum von Enroll-HD, die große globale Gemeinschaft, die *Enroll!* heute repräsentiert – fast 28.000 Teilnehmer*innen an 155 Studienzentren in 23 Ländern auf 4 Kontinenten – und die dadurch ermöglichten Erfolge, die die Erforschung der Huntington-Krankheit (HK) vorantreiben. Aufbauend auf den Grundlagen der vorangegangenen REGISTRY-Studie (Europa) und COHORT-Studie (Nordamerika) hat Enroll-HD den Standard für Beobachtungsstudien bei seltenen Krankheiten gesetzt und sich zu einer wertvollen und verlässlichen klinischen Forschungsplattform für die Huntington-Gemeinschaft entwickelt.

Enroll-HD hat den Bereich der klinischen Forschung und Arzneimittelentwicklung zur Behandlung der Huntington-Krankheit (HK) verändert, und in den letzten zehn Jahren gab es viele Erfolge und Neuerungen auf diesem Gebiet, von denen einige in dieser Ausgabe vorgestellt werden. Natürlich gab es auch Herausforderungen und Enttäuschungen – das ist das Frustrierende an der Arzneimittelentwicklung. Aber als Gemeinschaft treiben wir die Entwicklung weiter voran, lernen, passen uns an und wachsen, um das gesetzte Ziel erreichen zu können, nämlich Therapien zu entwickeln, die das Leben der von der HK betroffenen Menschen wesentlich verbessern sollen. Dank Ihres Engagements und Ihres Einsatzes hat Enroll-HD große Fortschritte bei der Erreichung seiner drei Hauptziele gemacht:

Unterstützung klinischer Studien: Fast die Hälfte aller Teilnehmer*innen an laufenden oder kürzlich abgeschlossenen klinischen Huntington-Studien nimmt auch an Enroll-HD teil, und fast 90 % der an diesen Studien beteiligten klinischen Zentren sind Enroll-HD-Studienzentren.

Verbesserung des Verständnisses der HK: Die Fülle an Daten und Bioproben, die von den Teilnehmer*innen beigesteuert wurden, hat zu spannenden wissenschaftlichen Durchbrüchen geführt, u.a. zur Entwicklung neuer Klassifizierungssysteme für die Einteilung der Krankheitsstadien in der Forschung, zu Fortschritten in der Erforschung von Biomarkern, zur Entwicklung von Messverfahren des Huntingtin-Proteins und zur Identifizierung mehrerer genetischer Einflussfaktoren für den Ausbruch der Krankheit, die wichtige neue therapeutische Ziele darstellen.

Verbesserung der klinischen Versorgung: Die klinische Versorgung wird durch die Förderung regelmäßiger Klinikbesuche, durch standardisierte Untersuchungen, die Schulung von Klinikpersonal und die Förderung einer Kultur der Exzellenz verbessert.

Diese und all die anderen Errungenschaften, die wir im kommenden Jahr hervorheben werden, sind nur möglich dank des Engagements, der Hingabe und der harten Arbeit der medizinischen Fachkräfte, Betroffenenfürsprecher*innen, Forscher*innen, Sponsor*innen, Spender*innen und vor allem der Huntington-Familien, die ihre Daten und Bioproben für Enroll-HD zur Verfügung stellen. Jeder von ihnen hat eine aktive Entscheidung getroffen, seine Zeit, Energie und sein Wissen einzubringen.

In dieser Jubiläumsausgabe von *Enroll!* haben wir mit einigen der zahlreichen Menschen gesprochen, die dazu beigetragen haben, Enroll-HD zu dem zu machen, was es heute ist. Diese Stimmen – teils neu, teils bekannt – beschreiben, was Enroll-HD für sie bedeutet, wie es ihr Leben beeinflusst hat, indem es Verbindung und Hoffnung geschaffen hat und wie es innovative Huntington-Forschung ermöglicht hat. Alle Enroll-HD Teilnehmer können stolz auf ihren Beitrag sein.



Anne Rosser PhD FRCP ist Professorin für klinische Neurowissenschaften an der *Universität Cardiff, Großbritannien*, und *Vorsitzende des European Huntington's Disease Network (europäischen HK-Netzwerk; EHDN)*. Sie hat sich von Anfang an mit Enroll-HD beschäftigt und ist die leitende Neurologin für das Enroll-HD-Studienzentrum, das Menschen aus ganz Südwest Wales betreut.



Anne Rosser – cheers!

Wie hat sich Enroll-HD, Ihrer Meinung nach, auf die medizinische Versorgung ausgewirkt, die Menschen mit der HK erhalten?

Auf globaler Ebene haben wir viel mehr über den HK-Phänotyp gelernt [die klinischen Merkmale und das Erscheinungsbild der Erkrankung]. Wir haben jetzt eine große Gruppe von Neurolog*innen, Psychiater*innen, Psycholog*innen und anderen medizinischen Fachkräften, die ihre Vorstellungen darüber, was funktioniert und was nicht, leichter miteinander teilen können, und ich denke, das ist wirklich wertvoll für die medizinische Versorgung.

Enroll-HD sorgt für eine systematische Datenerfassung. Wenn man bei jeder Visite die gleichen Untersuchungen für die jeweilige Person verwendet, ist es viel einfacher, den Verlauf der klinischen Entwicklung über die Zeit im Auge zu behalten und zu verstehen.

Welche Aspekte von Enroll-HD zeichnen sich in der Forschung aus und wie hat das die weitere Forschung ermöglicht?

Enroll-HD sticht in vielerlei Hinsicht heraus. Es gibt nur sehr wenige Krankheiten, bei denen so viele Teilnehmer*innen und ihre Bioproben über einen so langen Zeitraum beobachtet werden. Wie wertvoll das ist, zeigt sich, wenn man bedenkt, was das

GeM-HD-Konsortium bei der Identifizierung genetischer Modifikatoren, die für das Alter bei Beginn der motorischen Symptome verantwortlich sind,

erreicht hat (siehe Interview mit Jim Gusella). Obwohl wir noch keine effektiven Therapien haben, wurden wirklich interessante Ansatzpunkte identifiziert, von denen ich denke, dass sie im Laufe der Zeit zu Therapien führen können.

 **21,044** +
Aktuelle Teilnehmer*innen

„Es hat grundlegende Veränderungen gegeben [...] heute gibt es aufregende potenzielle therapeutische Ansätze, von denen wir vor 10 Jahren noch nichts wussten.“

Ein so großer Datensatz, den die Forscher*innen für die Erstellung von Hypothesen nutzen können – Fragen zu entwickeln und die vorhandenen Daten dahingehend auszuwerten – bietet eine solide Grundlage für künftige Forschung und die Beantragung von Fördermitteln. Das ist ziemlich beeindruckend. Kolleg*innen, die sich mit anderen Krankheiten befassen, beneiden uns oft um diese große Beobachtungsstudie. Und sie hat sich sogar weiterentwickelt, zum Beispiel durch Studien wie HDClarity und imageClarity.

Ein weiterer Vorteil von Enroll-HD ist, dass bereits viele klinische Zentren mit Erfahrung im HK-Bereich aufgebaut waren, was essentiell ist, um interventionelle Studien durchführen zu können, wie sie kürzlich von Roche durchgeführt wurden. Und eine riesige Datenbank zu haben, aus der Einzelpersonen eingeladen werden können, an weiteren Studien teilzunehmen, ist ein echter Vorteil – es sind Menschen, die wir kennen, weil wir sie mindestens einmal im Jahr sehen. Die Huntington-Gemeinschaft ist sehr motiviert, dabei zu helfen, dass weitere Erkenntnisse über die Krankheit gewonnen werden.

Wie hat sich Ihrer Meinung nach die HK-Forschungslandschaft in den letzten 10 Jahren verändert?

Vor zehn bis fünfzehn Jahren wussten wir noch nicht sehr viel über die HK, was die Pathologie oder den Phänotyp anbelangt, und es gab noch keine klinischen Studien um den Krankheitsverlauf zu beeinflussen. Enroll-HD hatte gerade erst begonnen, und seither hat sich die Situation deutlich verändert. Wenn ich an die Präsentationen zurückdenke, die ich damals gemacht habe, dann ist klar, dass sich die Arbeit sehr weiterentwickelt hat. Es hat grundlegende Veränderungen gegeben, insbesondere bei der Arbeit mit genetischen Modifikatoren, weil wir einfach nicht genug Teilnehmer*innen hatten, um diese Art von Studien durchzuführen. Heute gibt es aufregende potenzielle therapeutische Ansätze, von denen wir vor 10 Jahren noch nichts wussten, und das ist zu einem großen Teil der Verdienst von Enroll-HD. Enroll-HD hat das, was sein Vorgänger, REGISTRY, gemacht hat, auf eine ganz neue Ebene gehoben und hat so die bemerkenswerten Fortschritte, die wir gemacht haben, beschleunigt.

Welches ist das inspirierendste Ereignis, das Sie durch Enroll-HD erlebt haben?

Nun, das ist kein einzelner inspirierender Vorfall, aber ich finde es immer wieder erstaunlich, wie viele Teilnehmer*innen kommen und ihre Zeit opfern, auch wenn sie selbst eine wirklich schwierige Zeit durchmachen. Ich hatte Teilnehmer*innen, die sich gerade von einer Krebsbehandlung erholten, und andere, die nur wenige

Wochen nach dem Verlust eines nahen Familienmitglieds kamen. Das rückt alles ins rechte Licht. Als jemand, der von Anfang an dabei war, ist der Enthusiasmus des Enroll-HD-Teams wirklich inspirierend und hat das ganze Projekt wirklich lebendig und dynamisch gemacht. Zehn Jahre später ist Enroll-HD immer noch aktiv und es gibt keine Anzeichen dafür, dass es aufhört – eine bemerkenswerte Leistung für die gesamte Gemeinschaft!

Daniel Claassen MD MS ist Professor für Neurologie am *Vanderbilt University Medical Center* und Direktor des *Vanderbilt Huntington's Disease Center of Excellence* in Nashville, Tennessee, wo er als leitender Prüfarzt an einem großen Enroll-HD-Studienzentrum arbeitet.

Erzählen Sie uns von Ihrer Klinik und welche Rolle Enroll-HD dort spielt.

Wir begannen vor etwa acht Jahren als Enroll-HD-Zentrum und haben inzwischen mehr als 400 Teilnehmer*innen. Enroll-HD hat uns die Möglichkeit gegeben, sowohl die klinische Arbeit als auch unsere Forschungs- und Bildungsarbeit aufzubauen. Die Vorteile sind vielfältig – ohne Enroll-HD könnten wir zum Beispiel unsere Studienkoordinator*innen und Sozialarbeiter*innen nicht finanzieren. Und für die Teilnehmer*innen bietet Enroll-HD die Möglichkeit, sich weltweit an der Erforschung der Huntington-Krankheit zu beteiligen – dieses Engagement kommt bei unseren Betroffenen und Familien gut an, und sie wollen gerne ein Teil davon sein.

Wie hat Enroll-HD die Forschung unterstützt?

Erstens durch die Finanzierung, die die Infrastruktur unterstützt, sowie durch die Verfügbarkeit riesiger Datenmengen von Enroll-HD, die uns bei der Entscheidungsfindung bei schwierigen Fragen helfen können, wie «Wie groß ist die Stichprobe, die ich brauche?» oder «Welche Werte sollte ich zur Erfolgskontrolle heranziehen und wie verändert sich diese Variable im Laufe der Zeit?»

Hinzu kommt die Patientenbindung, die sich daraus ergibt, dass wir Enroll-HD haben und wissen, dass wir jemanden regelmäßig sehen werden - auf jährlicher Basis. Dies normalisiert Diskussionen über Forschung und bietet den Teilnehmer*innen einen Kontext, in dem sie die Forschung und die damit verbundenen Kompromisse und Vorteile einer Teilnahme verstehen können.



Daniel Claassen (zweiter von links) und der Rest des Vanderbilt Enroll-HD-Teams

„Enroll-HD hat uns die Möglichkeit gegeben, sowohl die klinische Arbeit als auch unsere Forschungs- und Bildungsarbeit aufzubauen.“

Wie hat die Teilnahme an Enroll-HD dazu beigetragen, die Versorgung zu verbessern?

Wenn jemand mit der Huntington-Krankheit einen Neurologen aufsucht, liegt das Hauptaugenmerk oft auf den motorischen Symptomen, während die Stimmung oder kognitive Probleme nicht unbedingt berücksichtigt werden. Durch die Untersuchungen im Rahmen von Enroll-HD sind wir gezwungen, die gesamte Bandbreite der Symptome in unserer Klinik umfassend und systematisch zu bewerten, und wir können die Vorteile davon in unserer klinischen Versorgung erkennen.

Eine Konsequenz daraus ist, dass wir eine sehr enge Beziehung zu unserem Psychiatrie-Team entwickelt haben und vermehrt Patienten und Patientinnen in die stationäre Psychiatrie überweisen, weil wir viele depressive und suizidgefährdete Menschen

sehen. Ich denke, dass sich unsere Betreuung verbessert hat, weil wir die Möglichkeit hatten, über unsere Beurteilungen und die Ergebnisse dieser Beurteilungen nachzudenken. Diese ganzheitliche, patientenzentrierte Sichtweise ist für Enroll-HD von zentraler Bedeutung, da sich die Studienzentren um alle Gesundheitsaspekte der Teilnehmer*innen kümmern müssen. Dadurch wurde uns klar, dass wir unser klinisches Spektrum erweitern müssen.

*„Diese ganzheitliche, patientenzentrierte Sichtweise ist für Enroll-HD von zentraler Bedeutung, da sich die Studienzentren um alle Gesundheitsaspekte der Teilnehmer*innen kümmern müssen.“*

fen wir uns trotzdem jedes Jahr. Diese Art der Kommunikation ist wirklich wichtig.

Wie hat sich, Ihrer Meinung nach, die HK-Forschungslandschaft in den letzten 10 Jahren verändert und welche Rolle hat Enroll-HD dabei gespielt?

Viele der Ergebnismessungen, die wir heute allgemein in der klinischen Versorgung und Forschung erfassen, basieren auf Enroll-HD. Es gab sicherlich eine Beschleunigung der klinischen Studien, die wir sonst so nicht gesehen hätten,

Welche Aspekte von Enroll-HD sind, Ihrer Meinung nach, der Schlüssel zum Erfolg?



155 +
Studienzentren

Da ist zunächst die Anbindung der Teilnehmer*innen an klinische Maßnahmen. Dadurch wissen Huntington-Forscher, wie sich Dinge mit der Zeit verändern, welche

Dinge wichtig sind und wie sie gemessen werden können und Teilnehmer*innen können sehen, wie sich dies auf ihre klinische Versorgung auswirkt. Und zudem gibt es die Routine und das Gefühl, mit der Klinik in Verbindung zu bleiben – selbst wenn es für die Teilnehmer*innen keine großen Veränderungen gibt, tref-

und wir können uns glücklich schätzen, dass so viele Unternehmen daran beteiligt sind.

Ein Grund dafür ist, dass wir den Krankheitsverlauf besser verstehen und wissen, wo Interventionen [Therapeutika] eingesetzt werden können oder nicht. Wenn Sie als Pharmaunternehmen die Möglichkeit haben, Unterstützung von einer Stiftung wie CHDI zu bekommen, die fast 28.000 Forschungsteilnehmer*innen über einen längeren Zeitraum begleitet hat, um zu verstehen, wie und wie schnell sich die Dinge ändern, insbesondere bei einer seltenen Krankheit, dann ist dies eine wertvolle Ressource. Aufgrund von Enroll-HD stellen wir jetzt Fragen darüber, was in einem früheren Stadium der Krankheit passiert und, was besonders wichtig ist, ob wir früher eingreifen können.

ENROLL-HD WEBSEITE - AKTUALISIERT!

Zu Beginn dieses Jahres haben wir eine aktualisierte Version der Enroll-HD-Webseite mit verbesserter Funktionalität, neuen Inhalten und Funktionen sowie einem modernen Erscheinungsbild eingeführt. Die Webseite ist eine Ressource für die gesamte Huntington-Gemeinschaft – einschließlich Familien, Selbsthilfeorganisationen, Kliniker*innen, Forscher*innen und allen anderen, die eine Verbindung zu oder ein Interesse an der HK haben – die Webseite führt die Benutzer*innen schnell zu den wichtigsten Abschnitten, die auf bestimmte Zielgruppen zugeschnitten sind.

Auf der Seite For HD Families – „für Huntington-Familien“ erfahren Sie mehr über die Enroll-HD Studie und -Plattform und deren Funktionsweise, über Möglichkeiten der klinischen Forschung und wie Sie sich daran beteiligen können und Sie erhalten ein besseres Verständnis über die HK und der Forschung zur Entwicklung neuer Therapeutika. Auf der neuen, umfassenden Informationsseite sind für jedes der 23 Länder, die derzeit an Enroll-HD beteiligt sind, nun auch die lokalen Hilfsnetzwerke aufgelistet, die mit Hilfe von lokalen HK-Selbsthilfeorganisationen zusammengestellt wurden.

Im Laufe des kommenden Jahres werden wir die Webseite um Inhalte erweitern, die für Sponsoren klinischer Studien, Studienzentren und Gremien relevant sind und die Seite „For HD Families“ in mehrere Sprachen übersetzen.

Wie immer freuen wir uns über jedes Feedback und Ideen, wie wir die Webseite weiter verbessern können.

Saül Martinez-Horta, PhD ist Neuropsychologe und Wissenschaftler in der Abteilung für Bewegungsstörungen am *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* in Barcelona. Nachdem er zuvor als EHDN-Sprachbereichsleiter im Rahmen von REGISTRY gearbeitet hatte, war Saül von Anfang an an Enroll-HD beteiligt.

Was bedeutet es für Sie, an Enroll-HD beteiligt zu sein?

Da ich von Anfang an mit Enroll-HD zu tun hatte, konnte ich an der Vorbereitung dieses weltweiten Projekts mitwirken, das weit über die ursprüngliche Idee einer multidisziplinären Huntington-Klinik hinausgeht. Das zeigt sich besonders deutlich an den Forschungsressourcen, die Enroll-HD bietet.

Wie hat Enroll-HD die Forschung unterstützt?

Ich bin überzeugt, dass Enroll-HD als Plattform und wissenschaftliche Struktur eine zentrale Rolle dabei gespielt hat, wie sich die wissenschaftliche Erforschung der HK weltweit entwickelt hat. Das geht weit über das hinaus, was wir an unserem Standort tun. Die weltweite Perspektive und die Entwicklungen bei klinischen Studien und in der Forschung, die wir jetzt haben, sind erstaunlich, und es gibt einen klaren Zusammenhang zwischen Enroll-HD und diesen Entwicklungen. Enroll-HD ist nicht nur eine Beobachtungsstudie – sie gibt dem Bereich Struktur und Zusammenhalt. Multizentrische Studien wie Enroll-HD ermöglichen es uns, eine enorme Menge an Daten zu sammeln, die uns beim Verständnis der HK helfen, und die Teilnehmer*innen sind sich bewusst, dass sie Teil von etwas wirklich Großem sind.

„Enroll-HD [...] hat eine zentrale Rolle dabei gespielt, wie sich die wissenschaftliche Untersuchung der HK weltweit entwickelt hat“

Praktisch lässt sich an einem Standort wie dem unsrigen mit wenigen Klicks am Computer ermitteln, welche potentiellen Teilnehmer*innen zu klinischen Studien eingeladen werden können. Natürlich muss die Rekrutierung für klinische Studien schnell und effektiv erfolgen, und Enroll-HD stellt sicher, dass diese Anforderung erfüllt wird.

Glauben Sie, dass Enroll-HD zur Verbesserung der Versorgung beigetragen hat?

Die Evaluierungen, die wir durchführen, und die nachfolgenden Maßnahmen bei Einzelpersonen und ihren Familien bedeuten, dass wir viel mehr Zeit für die direkte Zusammenarbeit mit Einzelpersonen aufwenden. Ich erinnere mich daran, als mein Großvater vor 15 Jahren den Neurologen besuchte und er sagte:

„Was die Betreuung angeht, fühlt sich das einzigartig an“



Saül Martinez-Horta mit seinem Sohn, Saül

«Okay, Sie haben Huntington. Bis später, in zwei Jahren oder so.» Das hat sich komplett geändert. Mit Enroll-HD wissen die Menschen, dass sie regelmäßig zu Besuchen in die Klinik kommen können und die Möglichkeit haben etwas beizusteuern. Was die Betreuung angeht, fühlt sich das einzigartig an.

Was gefällt Ihnen am besten an der Arbeit mit Enroll-HD?

Es gibt viele Dinge, aber für mich ist eine wirklich wichtige Sache, mit Huntington-Familien zu arbeiten. Das ist etwas Besonderes, nicht nur aus professioneller Sicht, sondern auch aus menschlicher Sicht. Man begegnet Menschen, die mit dieser schweren Erkrankung leben, und es ist so erstaunlich zu beobachten und zu verstehen, wie sie damit umgehen. Das geht weit über die medizinischen Aspekte hinaus, es geht tiefer als das. Die Art von Lektionen, die man jeden Tag lernt, wenn man im Huntington-Bereich arbeitet, ist einzigartig. Ich habe meinen Studenten immer gesagt, dass man den Leuten einfach zuhören muss und hören muss, was sie über ihr Leben erzählen, um die klinische Perspektive zu verstehen.



45,990⁺

Verwendete Bioprobengefäße

G. Bernhard Landwehrmeyer MD PhD FRCP ist Professor für Neurologie am Universitätsklinikum Ulm in Deutschland, wo er auch das Zentrum für die Huntington-Krankheit leitet. Bernhard ist seit langem auf dem Gebiet der Huntington-Krankheit tätig, gehört zu den Gründungsmitgliedern des EHDN und ist der leitende Prüfarzt von Enroll-HD.



G. Bernhard Landwehrmeyer

Wie hat sich, Ihrer Meinung nach, die klinische Forschungslandschaft in den 30 Jahren, in denen Sie im Bereich der HK arbeiten, verändert?

Meiner Meinung nach ist die größte Veränderung in den letzten 30 Jahren - und dies ist zumindest teilweise auf Enroll-HD zurückzuführen - ein starker Sinn für Zusammenarbeit. Dies beinhaltet den Wunsch der klinischen Huntington-Zentren, auf der ganzen Welt zusammenzuarbeiten und in multizentrischen Studien zu kooperieren, und das aufbauend auf einer entstehenden globalen Gemeinschaft von Huntington-Familien, medizinischem Personal und Wissenschaftler*innen.

Das ursprüngliche Konzept von Enroll-HD bestand darin, bereits existierende Beobachtungsstudien zu kombinieren und eine globale Plattform zu schaffen, die Nordamerika, Europa, Australien, Neuseeland und auch einige Länder in Lateinamerika und Asien umfasst. Es wurde immer deutlicher, dass künftige klinische Interventionen und randomisierte kontrollierte Studien globale Aufgaben sein würden, und dass eine Gemeinschaft von Studienzentren, die sich der HK widmen und eine einheitlichere, stärker harmonisierte Plattform bieten, für diese Aufgabe geeignet wäre. Natürlich ist die HK ein weltweites Problem, und Enroll-HD muss erst noch zu einer vollständig globalen Plattform

werden, aber das bleibt ein wichtiges Bestreben.

Ich habe den Eindruck, dass die Forschungslandschaft und die

61 M⁺
Datenpunkte

Gemeinschaft der Pflegenden in diesem Zeitraum zusammengewachsen sind, weil wir uns alle bewusst sind, dass wir an einem gemeinsamen Programm arbeiten, eine gemeinsame Plattform in vielen Ländern nutzen und alle zu einem Projekt, Enroll-HD, beitragen. Jeder einzelne Beitrag in Form von klinischen Daten und Bioproben trägt dazu bei, unser Wissen und Verständnis über die HK zu erweitern, und das bringt sehr, sehr wichtige Erkenntnisse.

Welche Faktoren waren Ihrer Meinung nach für den bisherigen Erfolg von Enroll-HD ausschlaggebend?

Ich denke, das Vertrauen, das sich zwischen allen Beteiligten - Familien, Forscher*innen, Ärzt*innen und anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe - entwickelt hat, war entscheidend. So wurde beispielsweise Vertrauen zwischen den klinischen Zentren und den von der Huntington-Krankheit betroffenen Familien aufgebaut, die sich darauf verlassen können, dass die Zentren sowohl eine gute medizinische Versorgung bieten als auch Zugang zur Forschung ermöglichen. Vertrauen ermöglicht eine positive Entwicklung. Und diese sehen wir bei Enroll-HD.

Die Finanzierung, die Enroll-HD den klinischen Zentren zur Verfügung stellt, hat viele Vorteile mit sich gebracht, u. a. die Möglichkeit, erfahrene und qualifizierte

Mitarbeiter*innen einzustellen und zu halten sowie in ihre kontinuierliche Aus- und Weiterbildung zu investieren. Diese Kontinuität ist wichtig, denn sie bedeutet, dass wir sowohl qualitativ hochwertige Evaluierungsprozesse gewährleisten können, die die Verlässlichkeit der erhobenen Daten sicherstellen, als auch die Erfahrung für die Teilnehmer*innen positiv gestalten können.

„Vertrauen ermöglicht eine positive Entwicklung. Und diese sehen wir bei Enroll-HD.“

Ein weiterer Faktor ist die Bereitschaft, Daten zu teilen. Alle klinischen Einrichtungen und Forscher*innen sind sich darüber im Klaren, dass

aussagekräftige Studien über seltene Erkrankungen eine ausreichende Anzahl von Beobachtungen erfordern, die nicht durch die Bemühungen eines Einzelnen gesammelt werden können. Enroll-HD ermöglicht Forschung mit einer angemessenen Anzahl von Teilnehmer*innen und kann als einzigartige Zusammenarbeit verstanden werden, bei der die Beiträge des Einzelnen zum großen Ganzen volle Anerkennung finden.

Ich glaube, dass die Partner in der pharmazeutischen Industrie sehr zu schätzen wissen, wie gut die Huntington-Gemeinschaft organisiert ist, und dass sie den Wert von Enroll-HD bei der Rekrutierung, das vor Ort erworbene Wissen und die weltweiten Möglichkeiten schätzen. Dank Enroll-HD sind Machbarkeitsstudien durch externe Partner nicht erforderlich, da das operative Team von Enroll-HD das benötigte Wissen bereitstellen kann.

Wir führen fast ausschließlich aussagekräftige Studien durch - damit meine ich Studien, die eine ausreichende statistische Belastbarkeit aufweisen, um die Frage zu beantworten, die wir stellen. Auch wenn die Antwort, die wir erhalten, nicht immer zu unseren Wünschen passt, so ist dies doch der Grund, warum wir klinische Studien überhaupt durchführen. Enroll-HD hat einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis von Biomarkern und ihrer Bedeutung für die klinische Entwicklung sowie zur Unterstützung der klinischen Forschung im Allgemeinen geleistet.

Wie sieht es in den nächsten 10 Jahren aus? Was sehen Sie für Enroll-HD am Horizont?

Ich würde gerne mehr Forschung zu Biomarkern, Zielgrößen und Ergebnissbewertungen sehen, die wir in der klinischen Huntington-Forschung verwenden, und ich denke, dass Enroll-HD die perfekte Plattform ist, um deren Entwicklung und Validierung in den nächsten zehn Jahren zu beschleunigen. Vor allem aber hoffe ich, dass Enroll-HD die Erwartung erfüllt, dass es uns in globaler Zusammenarbeit und mit der beschleunigten Validierung geeigneter Bewertungsinstrumente und Messpunkte zur Erfolgskontrolle gelingen wird, das Potenzial neuartiger chemischer Wirkstoffe oder anderer neuer Interventionen richtig zu

„Eines der wirklich inspirierenden Dinge [...] ist die Bereitschaft und die Einstellung der Familien, die am Enroll-HD-Programm teilnehmen.“

bemessen. Wir können nie sicher sein, ob die Maßnahmen, die wir in klinischen Studien erforschen, die großen Hoffnungen, die wir in sie setzen, erfüllen werden - positive Ergebnisse sind nicht garantiert. Was wir jedoch garantieren können, ist, dass wir durch die Verbesserung der Effizienz der Prozesse, mit denen wir Nachweise erbringen, zu soliden, robusten klinischen Studienergebnissen kommen können, auf die wir uns verlassen können.

Abschließend: Was war das inspirierendste Erlebnis, das Sie bei der Arbeit mit Enroll-HD hatten?

Eines der wirklich inspirierenden Dinge, die ich mehrfach aus erster Hand erfahren habe, ist die Bereitschaft und die Einstellung der Familien, die am Enroll-HD-Programm teilnehmen.

Die Einstellung lautet: „Ich tue das nicht für mich, sondern für eine bessere Zukunft für meine Kinder und andere Betroffene in der Huntington-Gemeinschaft“. Und das ist eine Denkweise, bei der die erste Frage nicht lautet: „Was habe ich davon?“, sondern „Was hat die Gemeinschaft davon?“ Für mich ist dies das Inspirierendste an Enroll-HD und ich glaube, dass dies die richtige Einstellung ist, um zur Forschung beizutragen und letztendlich dieser schweren Krankheit hoffentlich entgegenzuwirken.

Greg Witkowski, MD PhD, leitender Prüfarzt am Enroll-HD-Studienzentrum am Institut für Psychiatrie und Neurologie in Warschau, und Danuta Lis, Präsidentin von *Polskie Stowarzyszenie Choroby Huntingtona*, der wichtigsten HK-Vereinigung in Polen, sprechen darüber, wie Enroll-HD die klinische Versorgung, die Forschung und die Erfahrungen von Huntington-Familien in Polen beeinflusst hat.

Was bedeutet es für Sie und die Huntington-Familien in Polen, Teil von Enroll-HD zu sein?



Greg Witkowski

Greg: Wir sind aus vielen Gründen froh, bei Enroll-HD mit an Bord zu sein, unter anderem wegen der Vorteile, die es für die Pflege bringt. Die Visiten im Rahmen von Enroll-HD sind wesentlich länger als die routinemäßigen ambulanten Visiten für Menschen mit der HK, und die Untersuchungen werden systematischer und detaillierter durchgeführt. Im Rahmen von Enroll-HD beurteilen wir die

motorischen Symptome, den psychiatrischen Zustand und auch die kognitiven Fähigkeiten, um ein umfassenderes Bild von jedem Einzelnen zu erhalten, und diese Untersuchungen werden jedes Jahr wiederholt. Dies bedeutet, dass die Betroffenen und ihre Familien wissen, wo sie sich in Bezug auf den Krankheitsverlauf befinden und was sie in der Zukunft erwarten können.



Danuta Lis

Genze 99 % der Menschen, die in unsere Klinik kommen, nehmen auch an Enroll-HD teil, und viele haben bereits 2014 damit begonnen, was bedeutet, dass wir Daten für die letzten acht Jahre haben, was sehr wertvoll ist. Ich denke, dass wir auch die klinische Betreuung der Teilnehmer*innen effektiver gestalten können, weil sie fachübergreifend beurteilt werden. Wir kennen nicht nur den klinischen Status einer Person, sondern auch ihre

Umstände in Bezug auf Pflegepersonen und die soziale Situation. Auf diese Weise können wir besser auf die Bedürfnisse jedes Einzelnen eingehen. Wir können feststellen, ob die vorhandene Hilfe angemessen und ausreichend ist, und bei Bedarf weiterführende Hilfsangebote vermitteln. Meiner Meinung nach hat Enroll-HD die tägliche Arbeit in den Kliniken sehr viel effektiver gemacht.

Danuta: Ich vertrete seit 2005 Huntington-Familien in Polen und habe erhebliche Veränderungen miterlebt. Eine positive Veränderung ist die Teilnahme an Enroll-HD, an der sich viele Menschen von Anfang an beteiligt haben. Es ist eine Chance, sich an etwas Wichtigem zu beteiligen, das ihnen und ihren Kindern zugutekommt, und zu wissen, dass sie Teil der großen Gruppe von Familien und Fachleuten sind, die nach einem Heilmittel für die HK suchen – das gibt ihnen Hoffnung. Ich nehme an Sitzungen mit dem Gesundheitsministerium in Ausschüssen für Betroffene von seltenen Erkrankungen teil. Daher weiß ich, dass es für viele seltene Erkrankungen keine Informationsbasis wie bei Enroll-HD gibt, was dort den Fortschritt bremst.

Was bietet Enroll-HD, Ihrer Meinung nach, noch für Huntington-Familien?

Danuta: Enroll-HD bietet Familien eine wichtige Gelegenheit, mit Fachleuten und Ärzt*innen zusammenzukommen um ihre Erfahrungen zu teilen, Fragen zu stellen, über die Zukunft und auch über die Stigmatisierung zu sprechen, die sie möglicherweise wahrnehmen. Die Teilnahme an der Studie hat zu mehr Offenheit und Akzeptanz geführt, und durch Enroll-HD ist auch das Gemeinschaftsgefühl gewachsen. Wenn ich mit einzelnen Personen und Familien spreche, höre ich, dass sie sich bestärkt und besser über die Krankheit informiert fühlen, als sie es vor der Teilnahme an Enroll-HD waren.

Greg: In der Klinik haben wir auch eine Zunahme der Offenheit festgestellt. Es ist wirklich wichtig, dass die Familien wissen, dass sie an etwas teilnehmen, das nicht nur an einem Ort oder in einem Krankenhaus angesiedelt ist, sondern dass sie Teil eines Projekts sind, das auf der ganzen Welt durchgeführt wird. Ich denke, dass sich die Teilnehmer*innen durch Enroll-HD weniger allein fühlen, weil es sich um eine so große Studie handelt und sie ein Gefühl der Gemeinschaft vermittelt. Ich höre häufig, dass sich die Teilnehmer*innen angesichts ihrer schweren Krankheit hoffnungslos fühlen, aber Enroll-HD kann dabei helfen, diese Hoffnungslosigkeit zu verringern. Der Bildungsaspekt von Enroll-HD ist auch deshalb erwähnenswert, weil dadurch wich-

„Dank Enroll-HD können die Familien in Polen darauf vertrauen, dass es guten Grund zur Hoffnung gibt.“

*„Ich denke, dass sich die Teilnehmer*innen durch Enroll-HD weniger allein fühlen [...] und [die Studie] ein Gefühl der Gemeinschaft vermittelt.“*

tige Gespräche in Gang gesetzt werden und der Austausch von Informationen sowohl innerhalb der Familien als auch zwischen Familien ermöglicht wird.

Wie hat Enroll-HD, Ihrer Meinung nach, die klinische Forschung im Allgemeinen unterstützt?

Greg: Die allermeisten unserer Teilnehmer*innen sind auch an verschiedenen Projekten und Studien im Zusammenhang mit der HK beteiligt, darunter DOMINO-HD, eine große europäische multizentrische Studie über digitale Biomarker. Die internationale Zusammenarbeit in der

Forschung ist sehr wichtig, und die Forschung, die wir in Polen betreiben, ist ohne Zweifel auf Enroll-HD angewiesen.

Der schnelle und effektive Zugriff auf die umfassende Enroll-HD-Datenbank mit sehr gut charakterisierten Individuen ist ein geeignetes Instrument zur Optimierung der Forschungsanstrengungen, was Pharmaunternehmen, die sich für die Erforschung der HK interessieren, auch nach Polen führt. Ohne Enroll-HD gäbe es in Polen viel weniger Forschung.

Ich glaube, dass die Menschen generell sehr daran interessiert sind, an der Erforschung der HK mitzuwirken und unser Verständnis für diese Krankheit zu vertiefen. Bei anderen Krankheiten, wie z. B. der Parkinson-Krankheit, sind die Möglichkeiten, die Enroll-HD bietet, leider nicht vorhanden.

Wie hat sich die Huntington-Welt, Ihrer Meinung nach, in den letzten 10 Jahren verändert?

Greg: Ich habe 2007 angefangen, in der Huntington-Forschung zu arbeiten, und wir haben meist sehr kleine Studien an verschiedenen Einrichtungen mit einer geringen Teilnehmerzahl durchgeführt. Das hat sich völlig geändert, denn jetzt gibt es große multinationale, multizentrische Studien, darunter Enroll-HD und klinische Studien. Da wir die Infrastruktur und die technischen Möglichkeiten an unserem Standort ausgebaut haben, können wir mehr Teilnehmer*innen rekrutieren und das alles effektiver organisieren. Enroll-HD hat einen großen Beitrag dazu geleistet.

Danuta: Die Situation hat sich in den letzten 10 Jahren stark verändert. Wir wissen viel mehr über die Krankheit, und dank Enroll-HD können die Familien in Polen darauf vertrauen, dass es guten Grund zur Hoffnung gibt.



Louise Vetter mit ihrer Familie

Louise Vetter ist Präsidentin und Hauptgeschäftsführerin der Gesellschaft für die Huntington Erkrankung in Amerika (Huntington's Disease Society of America, kurz HDSA). Enroll-HD ist das einzige Forschungsprojekt, das jemals von der HDSA formell unterstützt wurde.

Was war der Grund dafür, dass Enroll-HD von der HDSA befürwortet wurde?

Die Idee einer globalen Plattform für die Huntington-Forschung hat das HDSA-Kuratorium dazu bewogen, Enroll-HD als etwas Neues zu betrachten. Enroll-HD war nicht nur eine Studie oder eine Forschungsinitiative, sondern eine wirklich neuartige globale Initiative, die nicht nur die therapeutische Entwicklung, sondern möglicherweise auch die Entwicklung einer sinnvolleren Versorgung beschleunigen sollte. Diese Elemente zusammengenommen machten es der HDSA sehr leicht zu sagen, dass Enroll-HD unsere volle Unterstützung verdient. Die Tatsache, dass Enroll-HD nicht nur für Menschen in einem bestimmten Krankheitsstadium gedacht war, sondern für jeden, der in einer von der HK-betroffenen Familie lebte, stellte eine ganz andere Einladung zum Teilwerden der Gemeinschaft dar als alles andere, was es damals gab. Ich denke, das war es, was sehr überzeugend und inspirierend war.

Wie hat Enroll-HD, Ihrer Meinung nach, die klinische Forschung seither verändert?

Wenn ich zurückdenke, war die klinische Forschungslandschaft für die HK vor 10 bis 12 Jahren noch ziemlich segmentiert und zersplittert. Es wurden zwar verschiedene Beobachtungs- und klinische Studien durchgeführt, aber die klinische Wissenschaft und die Arbeit mit verschiedenen Industriepartnern waren noch nicht so ausgebreitet wie heute.

„ Enroll-HD [hat] die Art und Weise, wie wir über die Teilnahme an klinischen Studien denken, verändert - und das ist eine enorme Leistung “

Das Fortschrittliche an Enroll-HD, so wie es konzipiert wurde und nach wie vor besteht, ist, dass es eine verbindende Kraft besitzt. Enroll-HD hat dazu beigetragen, Familien weltweit zusammenzubringen, um an der Entwicklung neuer Therapien für die HK mitzuwirken und die Art und Weise zu verbessern, wie wir über die Behandlung von Huntington denken.

Ganz allgemein hat Enroll-HD die Art und Weise, wie wir über die Teilnahme an klinischen Studien denken, verändert - und das ist eine enorme Leistung. Enroll-HD wurde zu einem Türöffner für die Huntington-Gemeinschaft und senkte die Hemmschwelle zur Teilnahme an der Forschung.

Bei der HDSA haben wir Lehren daraus gezogen, um ein besseres Verständnis zur Teilnahme an klinischen Studien zu entwickeln und dies hat zur Folge, dass die Rekrutierung für klinische Studien effizienter ist und dadurch schneller wissenschaftliche Antworten gefunden werden können.

Inwiefern hat Enroll-HD, Ihrer Auffassung nach, die klinische Versorgung verbessert?

Enroll-HD ist ein fester Bestandteil des HK-Versorgungsstandards in den USA. Die Exzellenzzentren der HDSA ermöglichen eine multidisziplinäre Versorgung in 62 US-amerikanischen Kliniken, die nachweislich über Fachwissen auf dem Gebiet der HK verfügen und von denen die meisten auch Enroll-HD-Standorte sind. Dies spiegelt

unsere ausdrückliche und spezifische Erwartung wider, dass die klinische Forschung in die klinische Versorgung integriert werden soll, und genau darum geht es bei Enroll-HD. Da die meisten HDSA-Exzellenzzentren an großen akademisch geprägten medizinischen Zentren auch Enroll-HD-Studienzentren sind, hören Familien ständig von Enroll-HD. Die potenziellen Hürden für die Teilnahme an der Forschung konnten dadurch gesenkt werden, dass eine positive Einstiegserfahrung vermittelt wurde, die auch den Grundstein für die künftige Teilnahme an der klinischen Forschung legt. Bei der HDSA sind wir der festen Überzeugung, dass Enroll-HD dazu beigetragen hat, durch wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn die Qualität der Versorgung zu steigern.



88,642⁺

Durchgeführte Visiten

Die Huntington-Krankheit ist eine komplizierte Erkrankung, und glücklicherweise haben wir es inzwischen hinter uns gelassen, die HK „nur“ als eine Bewegungsstörung zu betrachten. Heute wird die Komplexität der kognitiven und psychischen Auswirkungen der Krankheit stärker anerkannt. Enroll-HD hat mit allem was dazu gehört, zu diesem Bewusstsein und dem Verständnis beigetragen.

Welche Faktoren haben Ihrer Meinung nach am meisten zum Erfolg von Enroll-HD beigetragen?

Die Tatsache, dass Enroll-HD der ganzen Familie offensteht, ist ein entscheidender Faktor für den Erfolg. Die Studie wurde zu einer Zeit ins Leben gerufen, als wir unser Vokabular über das Konzept der „Menschen mit der HK“ hinaus erweiterten und viel mehr über „Huntington-Familien“ sprachen. Für Familien ist En-

roll-HD darüber hinaus interessant, weil es ihnen die Möglichkeit gibt, an der HK-Forschung teilzunehmen, ohne der Belastung oder dem Risiko ausgesetzt zu sein, ein Prüfpräparat einzunehmen.

„Klinische Forschung soll in die klinische Versorgung integriert werden und genau darum geht es bei Enroll-HD“

Für Familien kann es sehr motivierend sein, an einer großen Sache wie Enroll-HD teilzunehmen. Für die Huntington-Gemeinschaft ist die Anziehung, die Enroll-HD auf die Industrie ausübt, vielleicht noch

spannender. Es gibt jetzt viel mehr Unternehmen unterschiedlicher Arten und Größe, die sich mit der Entwicklung von HK-Medikamenten befassen. Zu einem großen Teil liegt das an den gezielten Investitionen in die Gemeinschaft und in die Ressourcen, die die klinische Entwicklung unterstützen können, ermöglicht durch Enroll-HD.

Die Vereinigung für Betroffenengagement bei der Huntington Krankheit (Huntington's Disease Coalition for Patient Engagement, kurz HD-COPE) ist eine globale Initiative, die von führenden HK-Vereinigungen organisiert wird und Huntington-Familien die Möglichkeit gibt, ihre Erfahrungen mit der Huntington-Krankheit gegenüber Behörden, Industrie und Forschern, die an der Entwicklung von HK-Therapien arbeiten, zu äußern. Wir haben Mitglieder von HD-COPE gebeten, uns zu erzählen, was Enroll-HD für sie bedeutet.

Jenna Shea

Enroll-HD hat mir persönlich das Gefühl gegeben, dass ich in der HK-Gemeinschaft etwas bewirken kann. Es war eine Chance für mich, unkompliziert an einer Langzeit-Beobachtungsstudie teilzunehmen, die es Forschern ermöglicht, fortlaufend zu lernen und wirksame Methoden zur Behandlung von Huntington zu entwickeln. Als Teil von Enroll-HD habe ich erkannt und zu schätzen gelernt, dass die gesammelten Daten unser Verständnis für die Krankheit verbessert haben, wie klinische Studien aufgebaut und durchgeführt werden, wie Patienten und Patientinnen täglich betreut werden und dass meine scheinbar unbedeutende Beteiligung eine Rolle bei der Erhebung dieser Informationen gespielt hat. Meine Teilnahme an Enroll-HD führte zur Teilnahme an anderen Beobachtungsstudien und schließlich zu meinem Engagement in der Patientenvertretung durch HD-COPE und andere Organisationen. Das hat mir gezeigt, wie wichtig es ist, sich aktiv an den Prozessen der Gesundheitsversorgung zu beteiligen und hat mir bewusst gemacht, dass meine alltäglichen Erfahrungen und die Art und Weise, wie sich die Krankheit im Leben meiner Angehörigen

auswirkt, wertvoll sind und einen Unterschied machen können. Mit diesem Wissen ist für mich Hoffnung und Vertrauen in den Prozess entstanden, dass eines Tages eine wirksame Therapie verfügbar und weltweit zugänglich sein wird.

Tim Irwin

Ich fühle mich geehrt und bin dankbar, bei der Enroll-HD-Studie mitmachen zu können. Ich bin mir nicht ganz sicher, aber es könnte das 15. Jahr sein, in dem ich an dieser Studie und dessen Vorgängern teilnehme. Ich kann allen bei CHDI, dem Netzwerk von Huntington-Forschern, Klinikern und allen, die so hart für Enroll-HD arbeiten nur dafür danken, dass sie das Netzwerk weiter ausbauen und die Zahl der Teilnehmer*innen erhöhen, sowie für all die neuen Erkenntnisse aus diesem wichtigen Datensatz. Enroll-HD hat meine Sichtweise auf die Huntington-Krankheit erheblich verbessert und auch meine Hoffnung auf wirksame Medikamente gesteigert. Ich bin gespannt, was wir als Nächstes durch Enroll-HD erfahren werden...

Robert Laycock

Die Teilnahme an Enroll-HD, und davor an PREDICT-HD, ist seit Jahren ein fester Bestandteil meines Lebens. Ich möchte diese Verbindung nicht missen. Es ist eine so einfache Art, das Gefühl zu haben, etwas beizutragen, nicht nur Daten beizusteuern, sondern letztendlich Teil der Suche nach einem Heilmittel zu sein. Das stimmt mich hoffnungsvoll. Da es eine Verbindung zu anderen klinischen Studien herstellen kann, erinnert uns Enroll-HD daran, dass bereits an möglichen Therapien geforscht wird. Außerdem ist es ein Pool für mögliche Teilnehmer*innen für künftige klinische Studien. Enroll-HD steht vielen Menschen offen.

Michaela Winkelmann setzt sich seit vielen Jahren für Huntington-Familien ein und ist seit 2017 Präsidentin der Deutschen Huntington-Hilfe, der übergeordneten Selbsthilforganisation für Betroffene der Huntington-Krankheit in Deutschland. Sie berichtet über ihre Sicht auf Enroll-HD und dessen Bedeutung für die Teilnehmer*innen und ihre Familien.



Michaela Winkelmann

Was bedeutet Enroll-HD für die Teilnehmer*innen und Familien, mit denen Sie arbeiten?

Enroll-HD hilft den Menschen tatsächlich, sich mit anderen zu verbinden und Teil des globalen Netzes zu sein. Ganze Familien, einschließlich junger Menschen, sind mit Enroll-HD vertraut und Visiten gehören zum normalen Leben. Wir haben etwa 1.700 Mitglieder in unserem Verein und wenn ich mit Leuten spreche, erwähnen sie oft, wann ihre nächste Enroll-HD-Visite stattfindet. Ich erlebe regelmäßig, dass Menschen ihre Erfahrungen aus Visiten nicht nur innerhalb der HK-Gemeinschaft, sondern auch darüber hinaus auf Facebook und in anderen sozialen Medien teilen. Dadurch wird das Bewusstsein für die Arbeit von Enroll-HD gestärkt und immer mehr Menschen erkennen, wie wichtig es ist, an der Forschung teilzunehmen, auch wenn sie nicht krank sind. Ich denke, es ist wirklich wichtig, dass wir in der HK-Gemeinschaft über dieses Thema sprechen und es offen ansprechen, vor allem, um die Stigmatisierung zu verringern und die Akzeptanz zu erhöhen.

Eine Sache, die besonders an Enroll-HD ist, ist, dass es für Betroffene keine Altersbeschränkungen gibt und dass die Teilnehmer*innen keine Symptome haben müssen. Alle sind willkommen mitzumachen und zu etwas wirklich Sinnvollem beizutragen. Für unsere Familien ist es sehr wichtig, dies tun zu können, ich denke, dass sich deshalb so viele junge Menschen engagieren. Durch Enroll-HD wissen die Menschen viel mehr über die anderen Forschungsaktivitäten, an denen sie teilnehmen können, und das ist etwas, worüber sie oft gerne mehr erfahren möchten.

„Die Einbeziehung der Familien in Enroll-HD, bedeutet, dass alle Familienmitglieder zu den Visiten kommen können und das kann wichtige Gespräche eröffnen, nicht nur in der Klinik, sondern auch zu Hause.“

Was glauben Sie bietet Enroll-HD den Teilnehmer*innen noch?

Die Teilnehmer*innen haben nicht nur die Möglichkeit, etwas wirklich Sinnvolles zu tun, sondern können sich auch mit dem ärztlichen Fachpersonal zusammensetzen und von Angesicht zu Angesicht über ihre persönlichen Erfahrungen sprechen. Ich denke, das ist sehr hilfreich. Die Einbeziehung der Familien in Enroll-HD, bedeutet, dass alle Familienmitglieder zu den Visiten kommen können und das kann wichtige Gespräche eröffnen, nicht nur in der Klinik, sondern auch zu Hause.

Wir von der Deutschen Huntington-Hilfe möchten die Menschen dabei unterstützen, die Forschung zu fördern. Deshalb werben wir für Enroll-HD bei unseren Treffen, in unseren Newslettern und so weiter. Für viele Menschen ist die Teilnahme an Enroll-HD der Beginn der Teilnahme an anderen Forschungs- und Therapiestudien.

Wie haben sich, Ihrer Meinung nach, die Forschungslandschaft und die Einstellung zur Teilnahme an der Forschung in den letzten zehn Jahren verändert?

Vor zehn Jahren gab es nur eine begrenzte Anzahl von Studien und diese konzentrierten sich nur auf bestimmte Symptome. Heute gibt es Studien, die darauf abzielen,

das Huntingtin-Protein zu senken und das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen oder sogar den Ausbruch der Krankheit zu verzögern oder zu verhindern. Ich glaube, die Menschen sind wirklich begeistert davon. Menschen, die Kinder haben, sagen mir zum Beispiel, dass sie nicht nur etwas für sich selbst und ihre Kinder tun wollen, sondern auch für die Generation danach. Damit dies geschehen kann, ist es wichtig, dass Studien wie Enroll-HD durchgeführt werden. In der HK-Gemeinschaft gibt es viel Hoffnung und jeder ist bereit, zum Gesamtziel beizutragen, eine Behandlung für diese Familienkrankheit zu finden.



42⁺

Unterstützte Studien

Matt Ellison ist Gründer der Huntington-Jugendorganisation (*Huntington's Disease Youth Organization*, kurz HDYO), die jungen Menschen mit der Huntington-Krankheit auf der ganzen Welt Unterstützung und Wissen vermittelt. Er spricht über seine eigenen Erfahrungen mit der Teilnahme an Enroll-HD und darüber, was Enroll-HD jungen Menschen bietet.

Erzählen Sie uns von Ihren eigenen Erfahrungen als Enroll-HD-Teilnehmer.

Ich habe mit der Teilnahme an REGISTRY begonnen und gehe nun schon seit etwa 10 Jahren zu den Enroll-HD-Visiten in meiner örtlichen Klinik, also von Anfang an. Es ist eine wirklich positive, angenehme Erfahrung. Als jemand, der Genträger ist, ist das Gespräch mit dem Enroll-HD-Team, das ich gut kenne und mit dem ich sehr vertraut bin, sehr angenehm. Sie wollen wirklich Zeit mit einem verbringen und durch die Bereitstellung von Daten, Informationen und Bioproben für die künftige Forschung hat man das Gefühl, dass die Visite an diesem Tag einem persönlich etwas gebracht hat.

Die Isolation junger Menschen mit der Huntington-Krankheit kann ein großes Problem sein und das war mir als junger Mensch in einer

Huntington-Familie sehr bewusst. Die Teilnahme an Enroll-HD hilft mir wirklich ein Gemeinschaftsgefühl zu entwickeln und bietet mir die Möglichkeit Kontakte zu knüpfen.

„Die Teilnahme an Enroll-HD hilft mir wirklich ein Gemeinschaftsgefühl zu entwickeln und bietet mir die Möglichkeit Kontakte zu knüpfen.“

Was bietet Enroll-HD jungen Menschen, Ihrer Meinung nach, noch?

Durch unsere Arbeit bei HDYO haben wir festgestellt, dass viele junge Menschen gar nicht wissen, dass sie an der Forschung teilnehmen können. Deshalb erklären wir ihnen, dass es bei der HK nicht nur um Schwarzmalerei geht, sondern dass es auch Möglichkeiten und echte Hoffnung gibt. Vielleicht gibt es nicht immer Erfolge, aber es tut sich viel und das ist wirklich spannend. Wir erklären, dass Enroll-HD eine globale Studie ist, die einfach durchzuführen

ist und nicht viel Zeit in Anspruch nimmt.

Über den Wert an der Teilnahme an der Forschung zu sprechen,

ist eine der wichtigsten Botschaften bei HDYO und auch für mich persönlich. In den letzten 10 Jahren sind etwa 7.000 Menschen



Matt Ellison mit seiner Familie

aus über 100 Ländern HDYO beigetreten und auch wenn nicht alle von ihnen an Enroll-HD teilnehmen werden, so tragen doch alle diese Bemühungen dazu bei, dass mehr Menschen teilnehmen und verstehen, warum das wichtig ist. Auch wenn wir selbst keinen direkten Nutzen aus der Teilnahme ziehen, profitiert die Huntington-Gemeinschaft als Ganzes davon. Es gibt nicht viele Forschungsprojekte an denen junge

Menschen teilnehmen können, aber Enroll-HD bietet jungen Menschen die Möglichkeit etwas sehr Sinnvolles zu tun.

Eines der Dinge, die wir bei HDYO zu bekämpfen versuchen, ist die Stigmatisierung und obwohl es Fortschritte gegeben hat, insbesondere in den westlichen Ländern, ist es immer noch ein

großes Problem und es gibt noch viel zu tun. Die Entmystifizierung der Forschung ist Teil des Abbaus der Stigmatisierung

„Enroll-HD bietet jungen Menschen die Möglichkeit etwas sehr Sinnvolles zu tun.“

und wir können die verschiedenen Bemühungen von HDYO, Enroll-HD und anderen Organisationen wie HD-Buzz sehen, die alle zusammenarbeiten, um dies zu unterstützen.

Wie hat sich, Ihrer Meinung nach, die Huntington-Forschungslandschaft in den letzten 10 Jahren verändert und welche Rolle hat Enroll-HD dabei gespielt?

Ich denke, die Fortschritte in der Huntington-Forschung in den letzten 10 bis 15 Jahren sind ziemlich erstaunlich. Und CHDI war der Katalysator für diese Entwicklung. Enroll-HD war natürlich



14,815 +

Aktive Teilnehmer*innen

besonders wichtig für die Sammlung einer so großen Menge an Daten - von fast 28.000 Teilnehmer*innen aus aller Welt. Das erleichtert die Arbeit von Forscher*innen und Pharmaunternehmen ungemein und hat die bisherigen Fortschritte ermöglicht.

Die Entdeckung des *Huntingtin*-Gens war wirklich unglaublich wichtig, aber jetzt hebt CHDI die Dinge mit Enroll-HD auf eine ganz neue Ebene und gibt Menschen Hoffnung - Menschen, die sonst vielleicht keine Hoffnung gehabt hätten.

Laura Boak PhD ist globale Entwicklungsleiterin für das Tominersen-Antisense-Oligonukleotid-Programm (ASO) zur Behandlung der HK beim Pharmariesen Roche. Sie hat während der gesamten Entwicklung des Tominersen-Programms eng mit Enroll-HD zusammengearbeitet.

Könnten Sie uns zunächst einen Überblick über das Tominersen-Programm von Roche geben?

Roche ging während der ersten Phase I/IIa-Studie eine Partnerschaft mit Ionis Pharmaceuticals ein, und das Programm wuchs von da an mit GENERATION HD1, der Phase-III-Studie über die Wirkung von Tominersen. Zwei verschiedene Tominersen-Dosierungen wurden mit Placebo verglichen, so dass wir sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit untersuchen konnten. Enroll-HD spielte eine große Rolle bei der Planung dieser Studie und gleichzeitig bei einer Reihe anderer damit verbundenen Studien, die wir durchführten.

Nach einer Überprüfung durch das unabhängige Datenüberwachungskomitee [eine Gruppe unabhängiger HK-Experten und Statistiker, die die Studiendaten regelmäßig überprüfen] wurde die Dosierung in der GENERATION HD1-Studie früher als erwartet [im März 2021] eingestellt. Die Befürchtung war, dass die Gruppe, die alle acht Wochen 120 mg Tominersen erhielt, offenbar schlechter abschnitt als die Placebo-Gruppe, die kein Medikament erhielt. Das war ein niederschmetternder Moment für uns alle in der Huntington-Gemeinschaft, aber das Wichtigste ist, daraus zu lernen und weiterzumachen. Seitdem haben wir uns die Daten von GENERATION HD1, GEN-EXTEND, GEN-PEAK und der Studie über den natürlichen Verlauf der HK (Natural-History-Studie) genau angesehen, um besser zu verstehen, warum Tominersen nicht die erhofften Ergebnisse brachte.

“Enroll-HD bietet eine Infrastruktur und Plattform, die Unternehmen bei ihrer Forschung und klinischen Studien unterstützt”



Lauren Boak mit Tochter Aria und Hündchen Nala

Was denken Sie, warum der Erfolg nicht eingetreten ist und was sind die nächsten Schritte?

Nach unseren Post-Hoc-Analysen, die zu Beginn der Studie nicht geplant waren, können wir jetzt sagen, dass jüngere Personen mit geringerer Krankheitslast tendenziell besser abschnitten als ältere Personen mit fortgeschrittener Krankheit. Außerdem stellen wir die Hypothese auf, dass die von uns beobachteten negativen Ergebnisse auf eine zu hohe Tominersen-Exposition zurückzuführen sind. Daher werden wir jetzt eine neue Phase-II-Studie mit zwei niedrigeren Dosierungen durchführen, um besser zu verstehen, ob es ein Zeitfenster gibt, in dem Tominersen bei dieser speziellen

Gruppe jüngerer Menschen mit weniger fortgeschrittener Krankheit positive Auswirkungen hat.

Wichtig ist, dass Tominersen sowohl das mutierte „schlechte“ Huntingtin als auch das normale „gute“ Huntingtin senkt, so dass wir unter anderem herausfinden müssen, ob die enttäuschende Wirkung, die wir in GENERATION HD1 gesehen haben, entweder auf die Senkung des guten Huntingtins zurückzuführen ist oder in irgendeiner Weise mit dem Medikament selbst zusammenhängt. Diese Erkenntnisse werden nicht nur für das Tominersen-Programm wichtig sein, sondern für alle Huntingtin-senkenden Ansätze, die derzeit untersucht werden, einschließlich Gentherapien.

Wie hat Enroll-HD dem Roche-Programm geholfen?

Enroll-HD hatte bei all dem einen außerordentlichen Einfluss. Die HK ist natürlich selten, aber das Feld hat enorm von dem einzigartig robusten und reichhaltigen Datensatz profitiert, der durch Enroll-HD entstanden ist. Für Unternehmen wie Roche, die neu im Bereich der Huntington-Krankheit sind, stellt Enroll-HD eine unschätzbare Ressource und ein hervorragendes Instrument dar. Wenn wir also etwas wie Tominersen untersuchen wollen, müssen wir wissen, wie wir diese Studien am besten konzipieren und wie wir Menschen mit der Huntington-Krank-

heit untersuchen können. Enroll-HD hat vor allem bei der Auswahl der Endpunkte für klinische Studien einen großen Einfluss gehabt - wie kann man messen, ob ein neues Medikament wirkt oder nicht? Enroll-HD und der breitere Bereich der HK im Allgemeinen sind einzigartig in ihrer Offenheit im Austausch von Daten und Ideen, und die Informationen über Biomarker und Endpunkte waren für unsere Arbeit absolut entscheidend.

Ein weiteres gutes Beispiel für die Zusammenarbeit mit Enroll-HD ist bei der Erfassung von Studienzentren und Teilnehmer*innen. Enroll-HD bietet eine Infrastruktur und Plattform, die Unternehmen bei ihrer Forschung und klinischen Studien unterstützt. Sie wächst weiter und baut ihre globale Reichweite aus. Das ist

„Unsere Anerkennung gilt den Teilnehmer*innen für Ihren großen Beitrag!“

wichtig, denn wir wollen in der Lage sein, klinische HK-Studien nicht nur in den USA und Europa, sondern auch darüber hinaus durchzuführen.

Außerdem müssen wir Zugang zu einer großen Zahl potenzieller Teilnehmer*innen haben, und das kann Enroll-HD bieten. Unsere Anerkennung gilt den Teilnehmer*innen für Ihren großen Beitrag. Es ist klar, dass in der Huntington-Gemeinschaft die Teilnehmer*innen und ihre Familien an einem Strang gezogen haben und dass es bei dieser Arbeit nicht nur um ein Unternehmen und eine Studie geht, sondern auch um das Support-Netzwerk und die Einbindung aller an Bord - und das ist eine Stärke, die weiterwächst.

Mike Panzara MD MPH ist Leiter der therapeutischen Forschung und Entwicklung bei Wave Life Sciences. Bei der Weiterentwicklung des ASO-Programms hat er eng mit Enroll-HD zusammengearbeitet.

Erzählen Sie uns etwas über das Programm zur Entwicklung von HK-Medikamenten bei Wave.

Die Ursache der Huntington-Krankheit ist eine Mutation im *Huntingtin*-Gen, die zur Produktion einer toxischen Mutante des Huntingtin-Proteins führt. Da Menschen mit der HK auch noch ein Gen besitzen, das gesundes Huntingtin-Protein produziert, haben wir uns darauf konzentriert, die toxische Form von Huntingtin gezielt zu reduzieren, während das hilfreiche Protein weiterhin seine Aufgaben erfüllen kann, nämlich die Aufrechterhaltung der Homöostase [des Gleichgewichts oder der Ausgewogenheit] im zentralen Nervensystem des Körpers.

Wir zielen auf eine bestimmte Stelle des so genannten „mutierten Transkripts“, von der berichtet wird, dass sie bei etwas mehr als einem Drittel der Menschen mit der HK vorkommt. Unser Ansatz verwendet Oligonukleotide [kurze DNA- oder RNA-Stränge], um das mutierte Protein selektiv zu reduzieren, während es im Körper produziert wird.

Unsere ersten beiden Studien scheiterten, weil wir einfach nicht genug von dem Prüfpräparat in das Gehirn der Teilnehmer*innen bringen konnten, wo das mutierte Protein produziert wird. Deshalb haben wir einen neuen Weg gefunden, unsere Präparate so zu gestalten, dass wir möglicherweise eine größere Menge ins Gehirn



Mike Panzara

„Die Zusammenarbeit von Wave und Enroll-HD war von Anfang an sehr gut.“

bringen und so hoffentlich das mutierte Huntingtin reduzieren können. Wir befinden uns mitten in einer klinischen Phase-I/II-Studie mit dem Namen SELECT-HD, in der diese Hypothese getestet wird, und sie macht gute Fortschritte. Wir hoffen, dass wir bis zum Ende des Jahres einige Daten haben werden, die uns bei den nächsten Schritten weiterhelfen werden. Es handelt sich um eine so genannte adaptive Studie, was bedeutet, dass wir einen unabhängigen Ausschuss zur Überwachung der Sicherheit haben, der die Daten regelmäßig überprüft und uns hinsichtlich der Dosierung und des Zeitpunkts der Behandlung berät. Wir hoffen, dass wir auf

diese Weise die Zahl der Teilnehmer*innen reduzieren können, die wir rekrutieren müssen, um wichtige Fragen zur Sicherheit und Wirksamkeit zu beantworten.

Inwiefern hat Enroll-HD dabei eine Rolle gespielt?

Ein wesentliches Element dieser Studien war die Identifizierung von Personen, die wir für eine Behandlung in Betracht

ziehen können – etwas mehr als ein Drittel der Patienten und Patientinnen mit der HK haben Studien zufolge den Einzelnukleotid-Polymorphismus [*single nucleotide polymorphism*, SNP], auf den unsere Verbindung in ihrem *Huntingtin*-Gen abzielt. Momentan können also leider nicht alle daran teilnehmen. Wenn wir etwas finden, das bei einer Teilmenge von Menschen funktioniert, dann können wir diesen Ansatz hoffentlich auf andere Gruppen von Menschen ausdehnen. Enroll-HD ist eine der wichtigsten Informationsquellen, die wir genutzt haben, um Personen zu identifizieren, die für eine Teilnahme in Frage kommen. Bei passenden

Voraussetzungen erhalten die Personen Informationen, damit sie entscheiden können, ob sie teilnehmen möchten - wir nehmen aber keinen direkten Kontakt zu den Personen auf und haben auch keinen Zugriff auf ihre Daten.

Die Enroll-HD-Daten waren ein enorm hilfreiches Werkzeug und die Zusammenarbeit von Wave und Enroll-HD war von Anfang an sehr gut. Enroll-HD ermöglicht uns die Bewertung von experimentellen Therapien, von denen wir hoffen, dass sie eines Tages zu wirksamen Behandlungen für die HK führen werden. Dieser kollaborative Ansatz in der Forschung und die Dringlichkeit bei der Suche nach wirksamen Behandlungen, die wir

“ Ich denke, wir befinden uns an einem Übergangspunkt, an dem in nicht allzu ferner Zukunft viele neue Therapien entstehen können. Es ist eine besonders aufregende Zeit, um bei der Arzneimittelentwicklung für die HK mitzuarbeiten.”

im Bereich der Huntington-Krankheit so deutlich sehen können, ist meiner Meinung nach einzigartig in der klinischen Medizin.

Welche Entwicklungen in der HK-Forschungslandschaft der letzten 10 Jahre sind für Sie besonders wichtig?

Wir sollten definitiv nicht unterschätzen, wie weit wir gekommen sind. Die bedeutenden Innovationen und Fortschritte, die wir bei der Entwicklung von Biomarkern für die Huntington-Krankheit gemacht haben, sind für mich herausragend. Die Arbeiten zu Biomarkern in anderen neurologischen Bereichen hat die Therapieentwicklung stark beschleunigt. Ich denke, wir befinden uns an einem Übergangspunkt, an dem in nicht allzu ferner Zukunft viele neue Therapien entstehen können. Es ist eine besonders aufregende Zeit, um bei der Arzneimittelentwicklung für die HK mitzuarbeiten.

Jim Gusella PhD ist Professor für Neurogenetik am *Massachusetts General Hospital* und der *Harvard Medical School*. Er war eine führende Persönlichkeit in den Arbeitsgruppen, die 1983 das *Huntingtin-Gen* auf Chromosom 4 kartierten und 1993 die Mutation definierten, die für alle Fälle der HK verantwortlich ist. Heute ist er eine treibende Kraft im Konsortium *Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD)*, das viele tausende DNA-Proben von Enroll-HD-Teilnehmer*innen und die zugehörigen klinischen Daten verwendet hat, um genomweite Assoziationsstudien durchzuführen und Einfluss nehmende Gene (*Genetic Modifiers, genetische Modifikatoren*) zu identifizieren, die das Alter beeinflussen können, in dem unwillkürliche Bewegungen bei Menschen mit der HK auftreten.



Jim Gusella

Auftretens und die Geschwindigkeit der Veränderung der Symptome auswirken - wir nennen sie „genetische Modifikatoren“ - und diese Arbeit ist entscheidend für die Entwicklung neuer Behandlungen.

Wie hat Enroll-HD zur Suche nach genetischen Modifikatoren bei der HK beigetragen?

Wenn man in der Humangenetik arbeitet, braucht man zwei Dinge. Erstens muss man verstehen, was typischerweise mit Genen in der allgemeinen Bevölkerung geschieht, und es gibt weltweite Bemühungen, diese normale genetische Variation zu definieren. Zweitens muss man, wenn man diese Prozesse bei einer bestimmten Krankheit, wie z. B. Huntington, verstehen will, in der Lage sein, sie in einer Population mit dieser Krankheit zu untersuchen. Bei der Huntington-Krankheit brauchen wir eine wirklich große Anzahl von Menschen, um die Auswirkungen genetischer Veränderungen zu erkennen. Eine einzelne Einrichtung oder Forschungsgruppe würde niemals genug Menschen mit Huntington einbeziehen können, um dies tun zu können.

Erzählen Sie uns etwas über das GeM-HD-Konsortium und seine Ziele.

Unsere Arbeit basiert auf der grundlegenden Annahme, dass die HK zwar eine genetisch bedingte Krankheit ist, die durch eine Veränderung im *Huntingtin-Gen* ausgelöst wird, aber auch durch genetische Varianten in allen anderen Genen des menschlichen Körpers beeinflusst werden kann, wobei einige wichtiger sind als andere. Unser Ziel ist es, das zu definieren, was Genetiker die „genetische Architektur“ der Huntington-Krankheit nennen, und alle Varianten in Genen zu erfassen, die den Krankheitsverlauf beeinflussen. Wir untersuchen diejenigen Gene, die sich auf den Zeitpunkt des ersten

Da Enroll-HD in der Lage ist, Daten von einer sehr großen Anzahl von Personen bereitzustellen, die von klinischen Expertinnen und Experten, die die Krankheit wirklich gut verstehen, charakterisiert und definiert wurden, hat Enroll-HD alles zusammengetragen, was zur Unterstützung der Forschung erforderlich ist. Durch die Zusammenführung solcher großer Datenmengen und die Erfüllung der Anforderungen von



23⁺

Teilnehmende Länder

GeM-HD konnten wir in den letzten zehn Jahren eine Reihe verschiedener Modifikatorgene identifizieren. Enroll-HD hatte einen enormen Einfluss. Die Kombination aus der Anzahl der Teilnehmer*innen und der Verwendung standardisierter Beurteilungen ermöglicht aussagekräftige statistische Analysen für große Personengruppen.

*„Enroll-HD hatte einen enormen Einfluss. Die Kombination aus der Anzahl der Teilnehmer*innen und der Verwendung standardisierter Beurteilungen ermöglicht aussagekräftige statistische Analysen für große Personengruppen“*

Was bringt die Zukunft für das GeM-HD-Konsortium und Enroll-HD?

In Zusammenarbeit mit Enroll-HD wollen wir nun herausfinden und charakterisieren, wie sich verschiedene genetische Modifikatoren auf die verschiedenen Anzeichen und Symptome der HK auswirken können. Wir wollen unsere Arbeit auch über die europäischen Populationen hinaus ausweiten

[was Nordamerikaner europäischer Abstammung einschließt], und auch hier wird Enroll-HD Daten liefern.

Die Huntington-Gemeinschaft ist wirklich etwas Besonderes, wenn es darum geht, an der Forschung teilzunehmen und einen Beitrag zur Therapiefindung für die Krankheit zu leisten. Enroll-HD spielt eine

„Enroll-HD spielt eine entscheidende Rolle bei der künftigen Entwicklung von Therapien für die HK“.

entscheidende Rolle bei der künftigen Entwicklung von Therapien für die HK.

Wie hat Enroll-HD den Fortschritt im Huntington-Feld beeinflusst?

Die Erfolge, die wir im Huntington-Feld in den letzten Jahren verzeichnen konnten, haben einen ganzen Strom an Studien in Bewegung gesetzt, die letztlich im *Human Genome Project* gemündet sind, der Entschlüsselung des gesamten humanen Genoms. Die Idee dahinter war, alle krankheitsverursachende- und natürlich vorkommende genetische Variationen des

Genoms zu kartieren. Die Forschung im Bereich der HK ist immer noch führend, wenn es um genetische Modifikation und die Interaktionen verschiedener Gene geht. Dies kommt vor allem dann zu tragen, wenn man nach etwas Entscheidendem sucht, nämlich etwas, das den Krankheitsverlauf beeinflussen kann. Ich denke, die Zukunft der Genetik von Volkskrankheiten wird darin bestehen,

Wechselwirkungen und Untergruppen zu definieren, wie wir es derzeit bei der Huntington-Krankheit tun.

Der Erfolg von Enroll-HD bei der Bereitstellung einer kombinierten Ressource für die HK und die Forschungserfolge der letzten Jahre verdeutlichen den Nutzen dieses Ansatzes für verschiedene Krankheitsorganisationen. Es

bedurfte eines Erfolges nach dem anderen, um die Menschen zu überzeugen - aber ich denke, dass sich diese Investition gelohnt hat.

Darren Monckton B.Sc. PhD ist Professor für Humangenetik an der Universität von Glasgow, UK, und Mitglied des GeM-HD-Konsortiums. Seine Forschung konzentriert sich auf die Genetik der Huntington-Krankheit und anderer seltener Erbkrankheiten und hat die klinischen Daten und die Bioprobensammlung von Enroll-HD umfassend genutzt.

Erzählen Sie uns von Ihrer Forschung.

Wir versuchen, die genetische Grundlage zu verstehen, warum der Ausbruch der Krankheit und die Symptome bei verschiedenen Personen mit Huntington variieren. Wir wissen, dass die Hauptursache der Krankheit in der Expansion der CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen liegt. Je mehr CAG-Wiederholungen eine Person erbt, desto früher tritt die Krankheit auf und desto stärker sind ihre Symptome. Allerdings gibt es immer noch große Unterschiede zwischen den einzelnen Personen, und zwei Personen, die die gleiche Anzahl von Wiederholungen geerbt haben, erkranken nicht notwendigerweise zur gleichen Zeit an der Krankheit. Die allgemeine Idee ist, dass das Verständnis dieser genetischen Unterschiede zwischen den einzelnen Personen dazu beitragen kann, neue Wege für therapeutische Maßnahmen aufzuzeigen.



Darren Monckton und sein Fang des Tages!

Was waren Ihre wichtigsten Erkenntnisse in den letzten 10 Jahren?

Wir wissen seit langem, dass sich die Anzahl der CAG-Wiederholungen von einer Generation zur nächsten ändert und dass die

Vererbung von mehr Wiederholungen in der Regel zu einem früheren Alter beim Ausbruch der Krankheit führt. Bei den Betroffenen können sich die Wiederholungen im Laufe des Lebens verändern und werden häufig mehr. Es wird allgemein angenommen, dass dieser Prozess dazu beitragen könnte, dass sich die Krankheit im Laufe der Zeit verschlimmert.

In den letzten 10 Jahren sind wir von der Annahme, dass diese Veränderungen in den CAG-Wiederholungen den Verlauf der Huntington-Krankheit wahrscheinlich verschlimmern, dazu übergegangen, dies mit direkten Daten zu bestätigen. Dies war ein enormer Fortschritt im Verständnis des Krankheitsprozesses, und die Studien mit Proben von Teilnehmer*innen, die durch Enroll-HD ermöglicht wurden, haben es uns ermöglicht, an diesen Punkt zu gelangen

Könnten Sie etwas näher erläutern, inwiefern Enroll-HD eine Rolle gespielt hat?

Tiermodelle sind für unser Verständnis der Biologie der Huntington-Krankheit und der möglichen Bedeutung für den Menschen von entscheidender Bedeutung. Aber um herauszufinden, was beim Menschen wirklich wichtig ist, müssen wir auch Menschen untersuchen. Dank Enroll-HD ist uns eine sehr große Anzahl von Menschen bekannt, die von der HK betroffen sind, die klinisch gut charakterisiert wurden und biologische Proben, einschließlich DNA, zur Verfügung gestellt haben. Unterstützt durch technologische Entwicklungen ermöglicht uns der riesige Enroll-HD-Datensatz die Durchführung von Studien, die sonst nicht möglich wären.

Wir wissen, dass die Expansion der CAG-Wiederholungen die HK auslöst und dass genetische Modifikatoren den Schweregrad der Krankheit beeinflussen (siehe Interview mit Jim Gusella). Wenn also jemand z.B. 45 CAG-Wiederholungen erbt, wird diese Zahl im Gehirn langsam ansteigen, und zwar in einem Tempo, das durch genetische Variationen in den so genannten DNA-Reparaturgenen [die sich als genetische Modifikatoren erwiesen haben] verändert wird.

Wir können dies nicht direkt im Gehirn untersuchen, da dies nur postmortal möglich ist. Mit Hilfe von Daten von Personen aus Enroll-HD konnten wir allerdings messen, wie schnell sich die

„ Um herauszufinden, was beim Menschen wirklich wichtig ist, müssen wir auch Menschen untersuchen.“

*„ Dies ist zweifelsohne eine Teamleistung, an der Huntington-Familien, Grundlagenforscher*innen und Kliniker*innen sowie Pharma- und Biotech-Firmen beteiligt sind.“*

CAG-Wiederholung in den Blutzellen über die gesamte Lebensdauer ausbreitet. Der Effekt in den Blutzellen ist relativ schwach im Vergleich zu den Veränderungen im Gehirn. Dennoch konnten wir zeigen, dass das Ausmaß der CAG-Expansion im Wesentlichen proportional zum Alter einer Person und der Anzahl der Wiederholungen ist, mit denen sie begonnen hat. Wir glauben, dass das, was wir im Blut beobachten, das widerspiegelt, was im

Gehirn vor sich geht, und weitere Daten aus Enroll-HD zeigen uns, dass dieselben genetischen Varianten in den DNA-Reparaturgenen, die mit schwereren klinischen Symptomen einhergehen, auch mit einer stärkeren Expansion der CAG-Wiederholungen assoziiert sind.

Die DNA-Reparatur ist nun fest im Visier der Pharmaindustrie als Ziel für therapeutische Eingriffe - dies ist ein dramatischer Fortschritt gegenüber dem Stand von vor 10 Jahren.

Was könnte die Zukunft der Huntington-Forschung, Ihrer Meinung nach, sonst noch bringen?

Ich denke, dass ein besseres Verständnis des natürlichen Krankheitsverlaufs der HK entscheidend sein wird. Aus Sicht der Forschung müssen wir klinische Studien mit Teilnehmer*innen durchführen, die noch nicht die offensichtlichen Symptome haben, die wir in den späteren Krankheitsstadien sehen. Enroll-HD wird hier einen wichtigen Beitrag leisten, denn die Teilnahme steht allen Menschen offen, die an der HK leiden oder ein Risiko tragen die Krankheit zu bekommen.

Was ist für Sie das Wichtigste an Enroll-HD?

Für mich als Humangenetiker ist der Zugang zu den umfangreichen genetischen Daten von Tausenden von Personen, die Enroll-HD zur Verfügung stellt, erstaunlich. Damit können wir Fragestellungen angehen, die wir sonst einfach nicht adressieren könnten. Es mag vielleicht ein wenig seltsam klingen, aber allein die Tatsache, dass wir eine so große Anzahl an Teilnehmer*innen und Diagrammen mit Tausenden von Datenpunkten zur Verfügung haben, ist aus analytischer Sicht einzigartig und ist für andere seltene Krankheiten unerreichbar.

Unsere Fähigkeit genetische Daten zu generieren hat in den letzten Jahren rapide zugenommen und die klinischen Daten von Enroll-HD ermöglichen es uns, diese Daten auf eine wirklich leis-



106⁺

Veröffentlichte wissenschaftliche Artikel

tungsstarke Weise zusammenzuführen. Als Wissenschaftler ist es wirklich aufregend diese Daten nutzen zu können. Wir hoffen, dass diese Arbeit das Leben von Menschen mit der HK durch die Entwicklung neuer Therapeutika verbessern wird. Es ist eine Ehre, Zugang zu Daten zu haben, durch die es eine echte Chance gibt diese Entwicklung zu ermöglichen.

Ich denke, dass es für uns als Wissenschaftler*innen wirklich inspirierend ist, dass Tausende von HK-Familien bereit sind, zu Enroll-HD beizutragen. Dies ist zweifelsohne eine Teamleistung, an der Huntington-Familien, Grundlagenforscher*innen und Kliniker*innen sowie Pharma- und Biotech-Firmen beteiligt sind. Mit Enroll-HD haben wir eine absolut einzigartige Ressource, um die wichtige Forschung in diesem Bereich voranzutreiben.

Als klinische Forschungsplattform unterstützt Enroll-HD zusätzliche Forschungsprogramme. Dazu gehören eingegliederte Studien wie PACE-HD, DOMINO-HD und HDClarity, die in die jährlichen Enroll-HD-Besuche eingebettet sind. Dadurch wird die Belastung der Teilnehmer*innen reduziert, während die hochwertige Datenerfassung und die logistischen Vorteile innerhalb von Enroll-HD erhalten bleiben.

Monica Busse, PhD, ist Professorin am Centre for Trials Research (Zentrum für Forschungsstudien) der Universität Cardiff, UK, und staatlich geprüfte Physiotherapeutin. Sie hat mehrere multizentrische Beobachtungs- und Interventionsstudien zu körperlicher Aktivität, kognitivem Training und Mobilität bei Huntington geleitet, von denen viele in die evidenzbasierten internationalen klinischen Leitlinien für Physiotherapie eingeflossen sind.

Wie haben Sie sich an Enroll-HD beteiligt?

Unsere Studien PACE-HD und DOMINO-HD wurden beide in Enroll-HD eingebettet. PACE-HD ist jetzt abgeschlossen und war unser erster Versuch eine Studie einzubetten, indem wir Daten aus unseren Bewegungstherapien und Funktionsbewertungen mit den Enroll-HD Daten verknüpft haben. DOMINO-HD ist noch nicht abgeschlossen und ist eine reine Beobachtungsstudie, die eine Reihe von Lebensstilfaktoren wie körperliche Aktivität, Schlaf und Ernährung untersucht.



Monica Busse mit ihren Kindern, Kate und Max

stilfaktoren auf die HK zu bewerten. Im Rahmen der PACE-HD-Studie boten wir einer Untergruppe von Teilnehmer*innen eine maßgeschneiderte Bewegungstherapie an, während die anderen ihre üblichen Aktivitäten fortsetzten. Wir wollten herausfinden, wie wir eine Plattform wie Enroll-HD am besten nutzen können, um diese Art von Intervention zu bewerten. Das hat sehr gut funktioniert, mit wirklich interessanten Ergebnissen.

Welchen Nutzen hat Enroll-HD für Ihre Forschung gebracht?

Dank Enroll-HD konnten wir schneller und effektiver rekrutieren, da wir bereits im Vorfeld Informationen über potenzielle Teilnehmer*innen hatten und auf Daten zugreifen konnten, von denen wir wussten, dass sie nach internationalen Richtlinien

erhoben worden waren. Außerdem konnten wir die Studie dank des Gemeinschaftsgefühls von Enroll-HD breiter bekannt machen und das Enroll-HD-Team half uns bei der Überprüfung der Daten auf eine Weise, die wir selbst nicht hätten leisten können. Die Zusammenarbeit mit dem Enroll-HD-Team ist sehr produktiv und die Infrastruktur ist bereits erprobt und hat sich bewährt.

Die robusten Forschungsprozesse sind für mich von entscheidender Bedeutung. Nehmen Sie zum Beispiel die Standards, die für die durchgeführten Untersuchungen erforderlich sind - das ist wirklich wichtig, insbesondere bei einer Untersuchung, die unwillkürliche Bewegungen untersucht und einen breiten Interpretationsspielraum zulässt. Enroll-HD bietet festgelegte Standards und Zertifizierungen für die Durchführung der Untersuchungen, um sicherzustellen, dass die Daten so korrekt wie möglich sind.



27,899⁺

Bereits eingeschriebene Teilnehmer*innen

Es gibt wirklich gute Gründe dafür, Studien zum Lebensstil in die Enroll-HD-Plattform einzubinden. Alle wissen,

dass es wahrscheinlich gut ist, aktiv zu sein, sich ausgewogen zu ernähren und ausreichend zu schlafen. Das macht es für Forscher*innen schwieriger, kontrollierte Studien durchzuführen, und in den letzten 10 Jahren haben wir erkannt, wie wichtig es ist, bessere Wege zu finden, um die Auswirkungen von Lebens-

Angesichts des Vertrauens, das Huntington-Familien uns hinsichtlich ihrer Zeit und ihres Einsatzes entgegenbringen, sind wir verpflichtet, ihnen etwas zurückzugeben. Ein wirklich wichtiger Teil dessen, was Enroll-HD uns ermöglicht hat, ist die gemeinsame Nutzung unserer Daten in der wissenschaftlichen Gemeinschaft.

Wie hat Enroll-HD, Ihrer Meinung nach, die Huntington Forschungslandschaft in den letzten 10 Jahren verändert?

Ich denke, Enroll-HD hat die Art und Weise, wie die HK erforscht wird, deutlich verändert. Forscher, wie ich, können sich melden und das Enroll-HD-Team hört zu und macht Vorschläge, wie man helfen kann. Sie arbeiten wirklich hart daran, die Forschung mit Unterstützung der Enroll-HD-Infrastruktur zu ermöglichen. Enroll-HD ist das Bindeglied, das uns alle im Netzwerk durch Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit zusammenhält.

„Enroll-HD ist das Bindeglied, das uns alle im Netzwerk durch Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit zusammenhält.“

*„Enroll-HD hat eine Gemeinschaft von Familien, Forscher*innen, Kliniker*innen und anderen medizinischen Fachkräften geschaffen, die alle zusammenarbeiten.“*

Ich glaube nicht, dass man den Wert von Enroll-HD und insbesondere die Verfügbarkeit von Daten über den natürlichen Krankheitsverlauf unterschätzen sollte, da diese Daten Pharmaunternehmen ermöglichen, Krankheitsverläufe im Laufe der Zeit zu untersuchen. Enroll-HD ist nicht nur für Menschen mit der HK nützlich, indem es bei der Teilnahme an klinischen Studien unterstützt, sondern auch für Pharmaunternehmen, indem geeignete Personen für spezifische Studien gefunden werden können.

Was hat Sie bei der Arbeit mit Enroll-HD am meisten inspiriert?

Für mich sind die inspirierendsten Momente die, wenn die HK-Kongresse stattfinden und wir die Familien, Wissenschaftler*innen und alle zusammen sehen. Ich denke, für Menschen, die in anderen Krankheitsbereichen arbeiten, setzt Enroll-HD einen Standard. Enroll-HD hat eine Gemeinschaft von Familien, Forscher*innen, Kliniker*innen und anderen medizinischen Fachkräften geschaffen, die alle zusammenarbeiten. Jeder ist willkommen, wird geschätzt und kann einen Beitrag leisten. Ich bin sehr glücklich darüber, dass ich in den letzten 15 Jahren Teil der Huntington-Welt sein durfte!

Ed Wild MA MB BChir FRCP PhD ist Professor für Neurologie am *University College London*, beratender Neurologe am *National Hospital for Neurology and Neurosurgery* am Londoner *Queen Square*, stellvertretender Direktor des *UCL Huntington's Disease Centre* und leitender Prüfarzt für *HDClarity*.

Was ist HDClarity und warum ist es wichtig?

HDClarity ist die erste multinationale, standortübergreifende Sammlung von *Liquor cerebrospinalis* (Liquor) bei der HK. Der Liquor ist die klare Flüssigkeit, die das Gehirn und das Rückenmark umgibt und schützt. Daher ist er eine wirklich wertvolle Informationsquelle über die HK, die wir von lebenden Menschen auf keine andere Weise erhalten können.

Anhand von Liquorproben konnten wir nachweisen, dass das Medikament Tominersen das tut, was wir wollen - nämlich Huntington senken -, und wir konnten die ersten Studien entwickeln, in denen Patienten und Patientinnen mit der HK Tominersen erhalten haben. Liquor ist also sehr wichtig für die Untersuchung von Biomarkern, die wir messen können und die uns etwas über den menschlichen Körper, eine Krankheit oder die Wirkung eines



Ed Wild

Medikaments auf den Körper sagen. Biomarker für die HK können uns tatsächlich dabei helfen, schneller wirksame Behandlungen zu entwickeln.

Wie also hängen Enroll-HD und HDClarity zusammen?

HDClarity ist eine der größten Plattformstudien, die in Enroll-HD eingebettet ist. Derzeit gibt es 28 aktive Zentren und wir haben bereits über 700 Liquorproben gesammelt. Die Daten aus den Kernuntersuchungen für HDClarity kommen von Enroll-HD, und wir verwenden dasselbe Webportal zur Erfassung unserer HDClarity-Daten, so dass alles einheitlich und sicher ist.

Obwohl die Huntington-Krankheit eine seltene Krankheit ist, haben wir nur fünf Jahre gebraucht, um von null auf etwa 700 Proben zu kommen und ein großer Teil dieses Erfolgs ist auf die Größe und den Umfang der Enroll-HD Plattform zurückzuführen. Ein wichtiger Aspekt ist zum Beispiel die Übersetzung von HDClarity-Informationen und -Materialien in andere Sprachen und die Enroll-HD-Plattform bietet automatisch einen Großteil dieser Übersetzungen an. Enroll-HD bietet darüber hinaus noch

viel mehr, was hinter den Kulissen abläuft, wie z. B. Technik- und Überwachungsteams und Sprachbereichskoordinator*innen, die uns z. B. bei Diskussionen mit Ethikkommissionen und kulturellen Fragen an bestimmten Standorten helfen.

In der Forschung wird die HK oft als Vorreiter für solche Netzwerke und globale Kooperationen angesehen.

Vermutlich wünschen sich Forscher*innen für seltene Krankheiten auf der ganzen Welt etwas Vergleichbares zu Enroll-HD und dem, was es bietet, weil es so groß und beständig ist und so viele Teilnehmer*innen hat.

Wie hat sich Enroll-HD, Ihrer Meinung nach, auf die Versorgung ausgewirkt?

Forschung und klinische Versorgung sind im Rahmen von Enroll-HD eng miteinander verknüpft - die Teilnehmer*innen werden in einer Huntington-Klinik vielleicht nicht routinemäßig auf psychische oder kognitive Probleme untersucht, aber sie werden im Rahmen von Enroll-HD untersucht. Wenn sich bei den Enroll-HD Untersuchungen Hinweise auf mögliche Probleme ergeben, kann dies eine nützliche Grundlage für Gespräche zwischen dem Teilnehmer*innen und dem klinischen Team bilden. Bei Personen, die ohne motorische Symptome an der Studie teilnehmen, kann das klinische Team auf Probleme aufmerksam gemacht werden, die sonst vielleicht nicht bemerkt oder besprochen worden wären und das ist eine Gelegenheit für uns, Personen zu betreuen, zu beraten oder zu informieren, bei denen normalerweise viele Jahre zwischen den Besuchen liegen oder die vielleicht gar keine Überweisung an eine HK-Klinik beantragt hätten.

Wie hat sich, Ihrer Meinung nach, die HK-Forschungslandschaft in den letzten 10 Jahren verändert?

Eine der wichtigsten Veränderungen besteht meiner Meinung nach darin, dass wir viel organisierter geworden sind, nicht nur in der Art und Weise, wie wir die Forschung weltweit durchführen, sondern auch in unserer Prioritätensetzung. Das beste

*„Forscher*innen für seltene Krankheiten auf der ganzen Welt [wünschen sich] etwas Vergleichbares zu Enroll-HD und dem, was es bietet, weil es so groß und beständig ist und so viele Teilnehmer*innen hat.“*

„Die Entwicklung von Medikamenten für seltene Krankheiten wird immer eine Herausforderung sein, aber die riesige Enroll-HD-Datenbank ... macht die HK für Pharmaunternehmen wirklich sehr interessant.“

Beispiel dafür ist das Aufkommen von Huntington-senkenden Therapeutika.

Ich hatte 2015 die Ehre, einem Forschungsteilnehmer die erste Dosis Tominersen zu verabreichen und das war das Ergebnis von mindestens einem Jahrzehnt der Entwicklung dieses Medikaments, vom Labor über Tierversuche bis hin zur ersten Studie am Menschen. Die

Phase-III-Studie mit Tominersen, GENERATION HD1, endete zwar nicht so, wie wir es uns erhofft hatten (siehe Artikel von Lauren Boak), aber es war die größte Studie, die es je bei der HK gegeben hat, und die herausragendste Errungenschaft war, wie schnell wir 800 Teilnehmer*innen aufnehmen konnten. Dies war zum großen Teil der Organisation und der Infrastruktur von Enroll-HD zu verdanken.

Die Entwicklung von Medikamenten für seltene Krankheiten wird immer eine Herausforderung sein, aber die riesige Enroll-HD-Datenbank, aus der hervorgeht, wie viele Menschen an jedem Studienzentrum potenziell für Studien in Frage kommen und die dazugehörigen klinischen Daten machen die HK für Pharmaunternehmen wirklich interessant. Jede Anstrengung, die unternommen wird, bringt uns weiter - und wir wissen, dass es funktioniert, einen enormen wissenschaftlichen Nutzen bringt und uns hoffentlich dem Tag, an dem die Huntington-Krankheit zu einer behandelbaren Krankheit wird, ein Stück näherbringt. 🌟

Enroll! ist eine Veröffentlichung der CHDI Foundation, Inc. einer gemeinnützigen biomedizinischen Forschungsorganisation, die sich ausschließlich der gemeinsamen Entwicklung solcher Therapeutika widmet, die den Huntington-Betroffenen einen erheblichen Nutzen bringen können. Im Rahmen dieser Aufgabe sponsert und verwaltet die CHDI Foundation, Inc. die Enroll-HD Studie. Weitere Informationen finden Sie unter: www.chdifoundation.org

Herausgeber: Simon Noble, PhD

Leitende wissenschaftliche Autorin: Catherine Deeptose
Übersetzung: Deutschsprachiges Sprachbereichskoordinationsteam

Layout: Gabriele Stautner, artifax.com

Enroll! Enroll! ist lizenziert unter einer Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 Unported License. Das bedeutet, dass jeder den Inhalt von Enroll! übernehmen und überall wiederverwenden kann, solange er Enroll! erwähnt und mit einem Link auf www.enroll-hd.org

