



## ENROLL-HD: 10 JAAR STERK

**D**it speciale nummer van Enroll! viert het 10-jarig jubileum van Enroll-HD, de grote wereldwijde gemeenschap die het nu vertegenwoordigt - bijna 28.000 deelnemers op 155 locaties in 23 landen op 4 continenten - en de resultaten ervan, die wetenschappelijk onderzoek naar de ziekte van Huntington versterken. Voortbouwend op het fundamentele werk van de voorgaande REGISTRY (Europa) en COHORT (Noord-Amerika) studies, heeft Enroll-HD de standaard gezet voor studies naar natuurlijk ziekteverloop bij zeldzame ziekten en is het een waardevol en betrouwbaar klinisch onderzoeksplatform geworden voor de huntingtongemeenschap.

Enroll-HD heeft het landschap van klinisch onderzoek naar de Ziekte van Huntington (ZvH) en de ontwikkeling van geneesmiddelen getransformeerd, en de afgelopen 10 jaar waren gevuld met vele successen en primeurs op het gebied van de ZvH, waarvan er enkele in dit nummer worden uitgelicht. Natuurlijk zijn er ook uitdagingen en teleurstellingen geweest - dat is de frustrerende aard van het ontwikkelen van geneesmiddelen - maar als gemeenschap blijven we doorgaan, leren, aanpassen en groeien naar het uiteindelijke doel om therapieën te leveren die de levens van degenen die getergd worden door de ziekte substantieel zullen verbeteren. Dankzij uw inzet en toewijding heeft Enroll-HD grote vooruitgang geboekt bij het bereiken van zijn drie belangrijkste doelen:

**Ondersteuning van klinische onderzoeken** Bijna de helft van alle deelnemers aan lopende of onlangs afgeronde klinische onderzoeken naar de ZvH neemt ook deel aan Enroll-HD, en de locaties van Enroll-HD vertegenwoordigen bijna 90% van de klinische locaties die bij deze onderzoeken betrokken zijn.

**Het beter leren begrijpen van de ZvH** De schat aan data en biosamples die door deelnemers zijn bijgedragen, heeft geleid tot opwindende wetenschappelijke doorbraken, waaronder de ontwikkeling van nieuwe classificatiesystemen voor ziektesta-diëring in onderzoek, vooruitgang in biomarkeronderzoek, de ontwikkeling van testen om het huntingtine-eiwit te meten, en de identificatie van verschillende genetische modificatoren van het begin van de ziekte die wijzen op belangrijke nieuwe therapeutische doelen.



**Klinische zorg verbeteren** De klinische zorg is verbeterd door regelmatige kliniekbezoeken aan te moedigen, gestandaardiseerde beoordelingen te gebruiken, klinici op te leiden en een cultuur van uitmuntendheid te bevorderen.

Deze en alle andere prestaties die we het komende jaar onder de aandacht zullen brengen, zijn alleen mogelijk dankzij de toewijding, vastberadenheid en het harde werk van de zorgprofessionals, pleitbezorgers, onderzoekers, sponsors, donoren en vooral de huntingtonfamilies die hun bijdrage leveren door het delen van data en biosamples aan Enroll-HD. Ieder van jullie heeft een actieve keuze gemaakt om tijd, energie en kennis bij te dragen.

In deze speciale jubileumeditie van Enroll! spraken we met slechts een paar van de duizenden mensen die hebben geholpen om Enroll-HD te maken tot wat het nu is. Deze stemmen - sommige nieuw, sommige bekend - beschrijven wat Enroll-HD voor hen betekent, hoe het hun leven heeft beïnvloed door verbinding en hoop te creëren, en hoe het innovatief huntingtononderzoek mogelijk heeft gemaakt. We hopen oprecht dat je trots bent op wat je hebt bereikt.

**A**nne Rosser PhD FRCP is professor klinische neurowetenschappen aan Cardiff University, VK, en voorzitter van het European Huntington's Disease Network. Ze is vanaf het allereerste begin betrokken bij Enroll-HD en is de leidende neuroloog voor de Enroll-HD kliniek die heel Zuid-Wales beslaat.

### Hoe denk je dat Enroll-HD de zorg heeft beïnvloed die mensen met de ZvH krijgen?

Op mondiaal niveau hebben we veel meer geleerd over het Huntington-fenotype [de klinische kenmerken en uiting van de ziekte]. We hebben nu een groot netwerk van neurologen, psychiaters, psychologen en andere zorgprofessionals die nu hun ideeën gemakkelijker lijken te delen betreft wat volgens hen werkt en wat niet, en ik denk dat dat echt waardevol is geweest voor de zorg.

Enroll-HD zorgt voor een systematische manier van data verzamelen. Wanneer je dezelfde maat gebruikt voor elk individu dat je ziet, is het veel gemakkelijker om iemand te volgen en te begrijpen hoe ze klinisch vorderen.

### Welke aspecten van Enroll-HD vallen op met betrekking tot onderzoek, en hoe heeft dat verder onderzoek mogelijk gemaakt?

Enroll-HD is enorm vanuit veel gezichtspunten! Er zijn maar weinig ziekten waarbij zo'n groot aantal deelnemers gedurende zo'n lange periode zijn gevolgd, samen met biosamples. Je kunt de waarde hiervan zien als je bedenkt wat het GeM-HD-consortium heeft bereikt bij het identificeren van genetische modificatoren van de leeftijd waarop

motorische symptomen beginnen (zie Jim Gusella-interview). Hoewel we nog geen effectieve behandelingen hebben, zijn er echt interessante doelen geïdentificeerd

waarvan ik denk dat die op den duur behandelingen zullen opleveren.



Anne Rosser - proost!

Het hebben van zo'n enorme dataset die onderzoekers kunnen gebruiken voor het genereren van hypothesen - een vraag kunnen stellen en de bestaande data kunnen raadplegen - vormt een solide basis voor toekomstig onderzoek en het aanvragen van ondersteunende subsidies. Dat is vrij indrukwekkend! Collega's die aan andere ziekten werken, zijn vaak behoorlijk jaloers dat we deze enorme longitudinale studie hebben. En het blijft ontwikkelen met studies zoals bijvoorbeeld HDClarity en imageClarity.

Een andere waarde van Enroll-HD is dat het operationeel hebben van veel klinische centra met ervaring in de ZvH van fundamenteel belang is geweest voor het kunnen uitvoeren van interventionele onderzoeken, zoals die onlangs zijn uitgevoerd door Roche. En het hebben van een enorme database waaruit individuen kunnen worden uitgenodigd om deel te nemen aan verdere studies is een echt voordeel - dit zijn mensen die we kennen omdat we ze minstens één keer per jaar zien, wat betekent dat we een vertrouwen opbouwen en een gretigheid om als gemeenschap te worden betrokken bij onderzoek. De huntingtongemeenschap staat zeer open voor een beter begrip van de ziekte.

### Hoe denk je dat het huntington-onderzoekslandschap de afgelopen 10 jaar is veranderd?

Tien tot vijftien jaar geleden wisten we niet veel over de ZvH wat betreft de pathologie of het fenotype, en we hadden helemaal geen ziektemodifi-

cerende klinische onderzoeken. Enroll-HD was nog maar net begonnen en sindsdien is het landschap ongelooflijk veranderd. Als ik terugdenk aan de presentaties die ik toen deed, is het duidelijk dat al dat werk veel vooruitgang heeft geboekt. Er hebben enorme veranderingen plaatsgevonden, vooral in het werk met genetische modificatie, omdat we gewoon niet genoeg deelnemers hadden om dat soort onderzoeken uit te voeren. Nu kijken we naar opwindende potentiële therapeutische doelen waar we 10 jaar geleden niets over wisten, en dat is grotendeels te danken aan Enroll-HD. Enroll-HD nam wat er gebeurde met zijn voorganger, REGISTRY, naar een heel nieuw niveau, en werd daarmee de katalysator voor de opmerkelijke vooruitgang die we hebben geboekt.

*“Er hebben enorme veranderingen plaatsgevonden... nu kijken we naar opwindende potentiële therapeutische doelen waarvan we 10 jaar geleden nog niets wisten”*

 **21.044** <sup>+</sup>  
Huidige deelnemers

### Wat is het meest inspirerende incident dat je bent tegengekomen via Enroll-HD?

Nou, dit is geen enkel inspirerend incident, maar ik vind het aantal patiënten dat komt en tijd vrijmaakt, zelfs als ze het zelf heel moeilijk hebben, altijd heel verbazingwekkend. Ik heb deelnemers gehad die net herstelden van kankerbehandeling en anderen die kwamen slechts een paar weken nadat

ze naaste familieleden hadden verloren. Dit zet alles in perspectief. Als iemand die vanaf het begin betrokken is, is het enthousiasme van het Enroll-HD-team ook echt inspirerend en heeft het hele project levend en levendig gehouden. Tien jaar later gaat Enroll-HD nog steeds door zonder tekenen van verdwijning – een opmerkelijke prestatie voor de hele gemeenschap!

**D**aniel Claassen MD MS is professor neurologie aan het Vanderbilt University Medical Center en directeur van het Vanderbilt Huntington's Disease Center of Excellence in Nashville, Tennessee, waar hij hoofdonderzoeker is op een groot Enroll-HD onderzoekscentrum.

### Vertel ons over uw klinisch centrum en hoe Enroll-HD een rol speelt.

We zijn ongeveer acht jaar geleden begonnen als een Enroll-HD-centrum en hebben nu meer dan 400 deelnemers. Enroll-HD heeft ons de mogelijkheid gegeven om de kliniek te bouwen en ook ons onderzoeks- en onderwijswerk. De voordelen zijn veelzijdig – zonder Enroll-HD zouden we bijvoorbeeld onze onderzoeksverpleegkundigen en maatschappelijk werkers niet kunnen ondersteunen. En voor deelnemers biedt Enroll-HD de mogelijkheid om deel te nemen aan de bredere studie van de ZvH wereldwijd – die betrokkenheid resoneert met onze patiënten en families, en zij willen er deel van uitmaken!

### Hoe heeft Enroll-HD onderzoek ondersteund?

Om te beginnen is er de financiering die de infrastructuur ondersteunde, plus de beschikbaarheid van enorme hoeveelheden data van Enroll-HD die de besluitvorming beter kunnen sturen wanneer we zeer moeilijke kwesties proberen aan te pakken, zoals "hoe groot is de steekproef die ik nodig heb?", en "wat is het eindpunt waar ik naar moet kijken, en hoe verandert die variabele in de loop van de tijd?".

*"Enroll-HD heeft ons de mogelijkheid gegeven om de kliniek te bouwen, en ook ons onderzoeks- en onderwijswerk"*



Daniel Claassen (tweede van links) en de rest van het Vanderbilt Enroll-HD-team

Er is ook de patiëntbetrokkenheid die het gevolg is van het hebben van Enroll-HD en de wetenschap dat we iemand regelmatig zullen zien – op jaarbasis. Dit normaliseert discussies over onderzoek en biedt deelnemers een context waarin ze onderzoek en de bijbehorende afwegingen en voordelen van deelname kunnen begrijpen.

### Hoe heeft deelname aan Enroll-HD geholpen om de zorg te verbeteren?

Wanneer iemand met de ZvH een neuroloog bezoekt, is de belangrijkste interesse vaak de motorische symptomen en kan er een gebrek aan aandacht zijn voor stemmings- of cognitieve problemen. Enroll-HD-testen dwingen ons om het volledige scala aan symptomen in onze kliniek uitgebreid en systematisch te beoordelen en we zien de voordelen hiervan in onze klinische zorg.

Eén van de resultaten is dat we een hechte band hebben ontwikkeld met ons psychiatrieteam en verwijzingen hebben

naar intramurale psychiatrie, omdat we veel mensen zagen die depressief en suïcidaal waren. Ik denk dat onze zorg is verbeterd omdat we de gelegenheid hadden om na te denken over wat we aan het testen waren en de resultaten van deze testen. Deze holistische, patiëntgerichte kijk staat centraal in Enroll-HD, omdat onderzoekscentra verplicht zijn om rekening te houden met elk aspect van de gezondheid van een deelnemer. Het deed ons inzien hoe we onze klinische reikwijdte moesten verbreden.

#### Welke aspecten van Enroll-HD lijken u de sleutel tot het succes ervan?



**155** +  
Klinische  
onderzoekscentra

Allereerst, is er de klinische toepasbaarheid van de maatregelen die we deelnemers geven. Hierdoor weten huntington-onderzoekers hoe dingen in

de loop van de tijd veranderen, welke dingen belangrijk zijn, hoe ze kunnen worden gemeten, en kunnen deelnemers zien welke invloed dit heeft op hun klinische zorg. Ten tweede is er de routine en het gevoel verbonden te blijven met de kliniek – ook al is er misschien niet veel veranderd voor een deelnemer,

*“Deze holistische, patiëntgerichte kijk staat centraal bij Enroll-HD, omdat onderzoekscentra verplicht zijn om rekening te houden met elk aspect van de gezondheid van een deelnemer”*

toch praten we elk jaar even bij. Dit soort communicatie is echt belangrijk.

**Hoe denk je dat het huntington-onderzoekslandschap de afgelopen 10 jaar is veranderd en welke rol heeft Enroll-HD gespeeld?**

Veel van de uitkomstmaten

die we nu meer in het algemeen gebruiken in klinische zorg en onderzoek zijn gebaseerd op Enroll-HD. Er is zeker een versnelling geweest in klinische onderzoeken die we anders niet zouden hebben gezien en we hebben het geluk dat zo veel bedrijven hierin investeren.

Een reden hiervoor is dat we een beter begrip hebben van het ziekteverloop en waar interventies [behandelingen] al dan niet in passen. Als je een farmaceutisch bedrijf bent en je kunt advies krijgen van een stichting als CHDI die bijna 28.000 onderzoeksdeelnemers volgt over tijd om te kunnen begrijpen hoe dingen veranderen en hoe snel, vooral bij een zeldzame ziekte, dan is dit een bron van onschatbare waarde. Vanwege Enroll-HD stellen we nu vragen over wat er eerder in de ziekte gebeurt en, cruciaal, of we eerder kunnen ingrijpen.

## ENROLL-HD WEBSITE – VERNIEUWD!

Begin dit jaar hebben we een vernieuwde versie van de Enroll-HD-website gelanceerd met verbeterde functionaliteit, nieuwe inhoud en functies, met een moderne uitstraling en beleving. Een bron voor de hele huntingtongemeenschap – inclusief families, pleitbezorgers, klinici, onderzoekers en iedereen die een connectie heeft met of interesse heeft in de ZvH – de startpagina navigeert de gebruiker snel naar de meest relevante secties die zijn toegesneden op specifieke doelgroepen.

**For HD Families** kan u helpen om meer te weten te komen over de Enroll-HD-studie en het platform en hoe het allemaal werkt, mogelijkheden voor klinisch onderzoek en hoe u kunt meedoen, en om de ZvH en het onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe therapieën beter te begrijpen. En de nieuwe uitgebreide Resources pagina voor elk van de 23 landen die momenteel deel uitmaken van Enroll-HD, samengesteld met input van lokale belangenorganisaties voor de ZvH, geeft nu een overzicht van lokale ondersteuningsnetwerken.

In het komende jaar zullen we de website uitbreiden met inhoud die relevant is voor sponsors van klinische onderzoeken, onderzoekscentra en bestuurscommissies, en de pagina's For HD Families in meerdere talen vertalen.

Zoals altijd stellen we alle feedback en ideeën voor verdere verbetering op prijs.

**S**aül Martinez-Horta PhD is neuropsycholoog en onderzoeker bij de afdeling Bewegingsstoornissen van Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona. Saül heeft eerder als EHDN-coördinator gewerkt als onderdeel van REGISTRY en is vanaf het begin betrokken bij Enroll-HD.

### Wat betekent betrokkenheid bij Enroll-HD voor jou?

Door vanaf het begin bij Enroll-HD betrokken te zijn, heb ik kunnen bijdragen aan de voorbereiding van een wereldwijd project dat veel verder is gegaan dan het oorspronkelijke idee om een multidisciplinaire kliniek voor de ZvH te ontwikkelen! Dit is met name duidelijk wat betreft onderzoeksbronnen die Enroll-HD biedt.

### Hoe heeft Enroll-HD onderzoek gefaciliteerd?

Ik ben ervan overtuigd dat Enroll-HD, als platform en als wetenschappelijke structuur, een centrale rol heeft gespeeld in de manier waarop de wetenschappelijke studie van de ZvH wereldwijd is geëvolueerd. Dit gaat veel verder dan wat we op onze locatie doen. Het wereldwijde perspectief en de ontwikkelingen in klinische studies en onderzoek die we nu hebben, zijn fantastisch, en er is een duidelijk verband tussen Enroll-HD en deze ontwikkelingen. Enroll-HD is niet alleen een observatie-studie - het biedt structuur en samenhang aan het veld. Multicenter-onderzoeken zoals Enroll-HD stellen ons in staat een enorme hoeveelheid data te verzamelen die ons helpen de ZvH te begrijpen, en de deelnemers zijn zich ervan bewust dat ze deel uitmaken van iets heel groots.

*“Enroll-HD heeft een centrale rol gespeeld in hoe de wetenschappelijke studie van de ZvH zich wereldwijd heeft ontwikkeld”*

Wat de praktische aspecten betreft, kan op een onderzoekscentrum als de onze nu met een paar klikken op een computer worden bepaald welke potentiële deelnemers kunnen worden uitgenodigd voor klinische onderzoeken. Natuurlijk moet rekrutering voor klinische onderzoeken snel en effectief zijn, en Enroll-HD zorgt ervoor dat aan deze behoefte wordt voldaan!

### Denk je dat Enroll-HD heeft bijgedragen aan het verbeteren van de zorg?

De testen die we uitvoeren en het volgen van individuen en hun families, betekenen allemaal dat we veel meer tijd besteden aan het rechtstreeks werken met individuen. Ik



Saül Martinez-Horta met zijn zoon Saül

herinner me dat mijn grootvader ongeveer 15 jaar geleden de neuroloog bezocht en het ging zoiets als: 'Oké, je hebt de ziekte van Huntington. Tot straks, over twee jaar of wat dan ook.' Dat is helemaal veranderd. Met Enroll-HD weten mensen dat ze regelmatig naar de kliniek zullen komen voor bezoeken en de mogelijkheid krijgen om aan andere dingen deel te nemen. Qua zorg voor mensen voelt dit uniek.

### Wat vind je het leukste aan werken binnen Enroll HD?

Er zijn veel dingen, maar voor mij is één heel belangrijk ding het werken met huntingtongezinnen. Dit is geweldig, niet alleen vanuit een professioneel perspectief, maar ook vanuit een menselijk perspectief. Je hebt te maken met mensen die leven met een verwoestende aandoening en het is zo verbazingwekkend om te begrijpen en te zien hoe ze omgaan met dit soort ervaringen. Dit gaat veel verder dan de medische aspecten, het is meer existentieel dan dat. Het soort lessen dat ik elke dag leer, werken in het huntingtonveld is geweldig. Ik vertelde mijn studenten altijd dat om het klinische perspectief te begrijpen, je gewoon naar mensen moet luisteren en moet luisteren naar wat ze uitleggen over hoe ze leven.

*“Qua zorg voor mensen voelt dit uniek”*



**45.990<sup>+</sup>**

Gebruikte biosamples

**G. Bernhard Landwehrmeyer MD PhD FRCP** is professor neurologie aan de Universiteit van Ulm in Duitsland, waar hij ook Huntington Ziektecentrum aanstuurt. Met een lange geschiedenis van werken in de ZvH, is Bernhard één van de stichters van de EHDN en is hij de hoofdonderzoeker van Enroll-HD.

### Hoe denk je dat het klinische onderzoekslandschap is veranderd in de 30 jaar dat je binnen de ZvH werkt?

Naar mijn mening is de grootste verandering in de afgelopen 30 jaar - en dit is in ieder geval gedeeltelijk te danken aan Enroll-HD - een sterke geest van samenwerking, een verlangen van klinische huntingtoncentra om over de hele wereld samen te werken en samen te werken in multicenter studies, voortbouwend op een opkomende wereldwijde gemeenschap van huntingtonfamilies, klinici en onderzoekers.

Het oorspronkelijke concept achter Enroll-HD was om bestaande observatiestudies te combineren om een wereldwijd platform te creëren dat Noord-Amerika, Europa, Australië, Nieuw-Zeeland en ook enkele landen in Latijns-Amerika en Azië omvatte. Het werd steeds duidelijker dat toekomstige klinische interventies en gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken wereldwijde oefeningen zouden zijn, en dat een gemeenschap van onderzoekscentra gewijd aan de ZvH die een meer verenigd, meer geharmoniseerd platform zouden bieden, geschikt zou zijn voor deze taak. ZvH is natuurlijk een wereldwijd probleem en Enroll-HD moet nog een volledig wereldwijd platform worden, maar dit blijft een belangrijk streven.

 **61 M<sup>+</sup>**  
Datapunten

Mijn perceptie is dat het onderzoekslandschap en de zorggemeenschap in deze periode naar elkaar toe zijn gegroeid, omdat we ons er allemaal van bewust zijn dat we aan een gezamenlijk programma werken, een gedeeld platform in veel landen gebruiken en allemaal bijdragen aan één project, Enroll-HD. Elke bijdrage van klinische data en biosamples draagt bij aan het vergroten van onze kennis en begrip van de ZvH, en dit levert zeer, zeer belangrijke inzichten op.



G. Bernhard Landwehrmeyer

### Welke factoren zijn volgens u tot nu toe belangrijk geweest voor het succes van Enroll-HD?

Ik denk dat het vertrouwen tussen alle relevante partijen - families, onderzoekers, klinici en andere zorgverleners - van cruciaal belang is geweest. Er is bijvoorbeeld vertrouwen opgebouwd tussen de klinische onderzoekscentra en de families die getroffen zijn door de ZvH, die erop kunnen vertrouwen dat de centra zowel uitstekende zorg als onderzoeksmogelijkheden bieden. Als er vertrouwen is, gebeuren er goede dingen. En dit is wat we zien met Enroll-HD.

De financiering die Enroll-HD aan de klinische onderzoekscentra verstrekt, heeft veel voordelen opgeleverd, waaronder het in dienst nemen en behouden van ervaren en bekwaam personeel, evenals

investeringen in hun voortdurende training en ontwikkeling. Deze continuïteit is belangrijk, het betekent dat we zowel hoogwaardige testprocessen kunnen garanderen die de nauwkeurigheid van de verzamelde data garanderen als dat de ervaring positief is voor deelnemers.

Een andere factor is de openheid waarmee we data delen. Alle klinische onderzoekscentra en onderzoekers zijn zich ervan bewust dat overtuigende studies naar zeldzame ziekten

*“Als er vertrouwen is, gebeuren er goede dingen. En dit is wat we zien met Enroll-HD”*

een voldoende aantal observaties vereisen, en dit kan niet worden bereikt als een op zichzelf staande inspanning. Enroll-HD maakt onderzoek mogelijk vanwege

een voldoende aantal deelnemers en het wordt beschouwd als een unieke samenwerking waarin de bijdragen van individuen aan het grotere geheel volledig worden erkend.

Ik geloof dat partners in de farmaceutische industrie zeer waarderen hoe goed de huntingtongemeenschap is georganiseerd en waarderen de waarde van Enroll-HD bij rekrutering, de ter plaatse verkregen kennis en de wereldwijde mogelijkheden. Het is eigenlijk een no-brainer - dankzij Enroll-HD zijn haalbaarheidsstudies door externe partners niet nodig, aangezien het operationele team van Enroll-HD al voldoende kennis heeft.

We doen bijna uitsluitend sluitende onderzoeken - daarmee bedoel ik onderzoeken die voldoende worden aangedreven om de vraag die we stellen te beantwoorden. Hoewel het antwoord dat we krijgen misschien niet altijd naar onze zin is, is dit in de eerste plaats de reden waarom we klinische studies doen. Enroll-HD heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan een beter begrip van biomarkers en hun plaats in de klinische ontwikkeling, evenals aan de ondersteuning van klinisch onderzoek in het algemeen.

### En de komende 10 jaar? Wat zie je aan de horizon voor Enroll-HD?

Ik zou graag meer onderzoek zien naar de biomarkers, eindpunten en uitkomstmaten die we gebruiken in klinisch onderzoek naar de ZvH, en ik denk dat Enroll-HD het perfecte platform is om hun ontwikkeling en validatie in de komende 10 jaar te versnellen. Maar bovenal hoop ik dat Enroll-HD de hoop waarmaakt dat we, met wereldwijde samenwerking en de versnelde validatie van geschikte beoordelingsinstrumenten en eindpunten, erin zullen slagen het potentieel van nieuwe chemische entiteiten of andere nieuwe behandelingen correct te identificeren. We kunnen nooit zeker weten of de behandelingen die we in

*“Eén van de echt inspirerende dingen... is de vrijgevigheid en mentaliteit van families die deelnemen aan Enroll-HD”*

klinische studies onderzoeken, de hoge verwachtingen zullen waarmaken - positieve resultaten zijn niet gegarandeerd. Maar wat we wel kunnen garanderen, is dat door efficiëntie van de processen waarin we bewijzen genereren te verbeteren, we tot solide, robuuste resultaten van klinische onderzoeken kunnen komen waarop we kunnen vertrouwen.

### Tot slot, wat is het meest inspirerende dat u bent teggekomen bij het werken met Enroll-HD?

Eén van de echt inspirerende dingen die ik meerdere keren uit de eerste hand heb meegemaakt, zijn de vrijgevigheid en de mentaliteit van families die deelnemen aan Enroll-HD. Die mentaliteit is: “Ik doe het

niet voor mezelf, ik doe het voor een betere toekomst voor mijn kinderen en andere getroffen binnen de huntingtongemeenschap”. En dit is een mentaliteit waarbij de eerste vraag niet is “wat levert het mij op?” maar “wat levert het de gemeenschap op?” Voor mij is dit het meest inspirerende aan Enroll-HD en ik geloof dat dit de juiste mentaliteit is om bij te dragen aan onderzoek en uiteindelijk deze verwoestende ziekte te overwinnen.

**G**reg Witkowski MD PhD - hoofdonderzoeker op de Enroll-HD-locatie van het Instituut voor Psychiatrie en Neurologie in Warschau - en Danuta Lis - president van Polskie Stowarzyszenie Choroby Huntingtona, de belangrijkste belangenbehartigingsorganisatie voor de ZvH in Polen - spreken over de invloed van Enroll-HD op klinische zorg, onderzoek en de ervaringen van huntingtonfamilies in Polen.



Greg Witkowski

### Wat betekent deel uitmaken van Enroll-HD voor jou en huntingtonfamilies in Polen?

Greg: We zijn om vele redenen verheugd om deel uit te maken van Enroll-HD, inclusief de voordelen die het met zich meebrengt voor de zorg. Enroll-HD-bezoeken zijn veel langer dan routinematige poliklinische bezoeken voor mensen met de ZvH, en de testen worden op een veel systematische en gedetailleerdere manier uitgevoerd. Als onderdeel van

Enroll-HD beoordelen we motorische symptomen, psychiatrische status en ook cognitieve vaardigheden om een beter begrip van elk individu te krijgen, en deze testen worden elk jaar herhaald. Dit betekent dat individuen en hun families weten waar ze zijn wat betreft ziekteprogressie en wat ze in de toekomst kunnen verwachten.



Danuta Lis

Maar liefst 99% van de mensen die naar onze kliniek komen, maken ook deel uit van Enroll-HD, en velen zijn al in 2014 begonnen, wat betekent dat we data hebben van de afgelopen acht jaar, wat erg waardevol is. Ik denk dat we de klinische zorg van deelnemers ook beter managen omdat ze multimaal zijn beoordeeld. We weten niet alleen de klinische status van een individu, maar ook hun specifieke omstandigheden

met betrekking tot zorgverleners en sociale situaties. Dit stelt ons in staat om effectiever in te spelen op de behoeften van elk individu, te bepalen of hun bestaande hulp gepast en voldoende is, en hen indien nodig door te verwijzen voor verdere ondersteuning. Naar mijn mening heeft Enroll-HD het dagelijkse werk van medici veel effectiever gemaakt.

*Danuta:* Ik vertegenwoordig sinds 2005 huntingtonfamilies in Polen en heb aanzienlijke veranderingen gezien. Een positieve verandering is deelname aan Enroll-HD, waarbij veel mensen vanaf het allereerste begin betrokken zijn - het is een kans om deel te nemen aan iets belangrijks waar zij en hun kinderen baat bij hebben, en de wetenschap dat ze deel uitmaken van de grote groep huntingtonfamilies en professionals die op zoek zijn naar een remedie voor de ZvH, geeft hen hoop. Ik neem deel aan vergaderingen met het ministerie van Volksgezondheid in commissies voor patiënten met zeldzame ziekten, en ik weet dat veel zeldzame ziekten niet beschikken over de informatiebasis van Enroll-HD en dat er dus niets gebeurt.

#### **Wat denk je dat Enroll-HD gezinnen nog meer te bieden heeft?**

*Danuta:* Enroll-HD biedt gezinnen een belangrijke gelegenheid om professionals en medici te ontmoeten en te praten over hun ervaringen, vragen te stellen, de toekomst te bespreken en ook te praten over het stigma dat ze kunnen voelen. Er is een toename in openheid en acceptatie als gevolg van deelname aan het onderzoek, en ook een groter gemeenschapsgevoel door Enroll-HD. Als ik met individuen en families praat, hoor ik dat ze zich veel sterker en beter geïnformeerd voelen over de ziekte dan vóór Enroll-HD.

*Greg:* In de kliniek zien we ook een toename in openheid. Het is erg belangrijk voor gezinnen om zich ervan bewust te zijn dat ze deelnemen aan iets dat niet alleen op één locatie of in één ziekenhuis is gebaseerd, maar dat ze deel uitmaken van een project dat over de hele wereld plaatsvindt. Ik denk dat deelnemers zich minder alleen voelen door deel te nemen aan Enroll-HD, omdat het zo'n groot onderzoek is en het een gemeenschapsgevoel geeft. Ik hoor deelnemers vaak vertellen dat ze zich hopeloos voelen door het hebben van een vreselijke ziekte, maar Enroll-HD helpt deze hopeloosheid te verminderen. De educatieve component van

*“Dankzij Enroll-HD kunnen huntingtonfamilies in Polen erop vertrouwen dat er goede redenen zijn voor hoop!”*

*“Ik denk dat deelnemers zich minder alleen voelen door deel te nemen aan Enroll-HD omdat... het een gemeenschapsgevoel geeft”*

Enroll-HD is ook het vermelden waard, omdat het belangrijke gesprekken op gang brengt en mensen informatie uitwisselen, zowel binnen als tussen families.

#### **Hoe denk je dat Enroll-HD klinisch onderzoek in het algemeen heeft vergemakkelijkt?**

*Greg:* De overgrote meerderheid van onze deelnemers is ook betrokken bij verschillende projecten en onderzoeken met betrekking tot de ZvH, waaronder DOMINO-HD, een groot Europees multicentraproject over digitale biomarkers. Internationale samenwerking op het gebied van onderzoek is erg belangrijk en

in Polen doen we onderzoek dat absoluut afhankelijk is van Enroll-HD. Snelle en effectieve toegang tot de enorme Enroll-HD-database van goed-gekaracteriseerde individuen is het perfecte hulpmiddel voor het maximaliseren van onderzoeksinspanningen, en dit trekt farmaceutische bedrijven die geïnteresseerd zijn in de ZvH naar Polen om hun onderzoek uit te voeren. Er zou in Polen veel minder onderzoek plaatsvinden als Enroll-HD er niet was geweest.

Over het algemeen denk ik dat mensen heel graag deel willen uitmaken van de zoektocht om ons begrip van de ZvH te vergroten. Er zijn andere ziekten, zoals de ziekte van Parkinson, waarvoor de mogelijkheden die Enroll-HD biedt helaas niet beschikbaar zijn.

#### **Hoe denk je dat het HD-landschap de afgelopen 10 jaar is veranderd?**

*Greg:* Ik begon in 2007 in het huntington-onderzoek te werken en we hadden meestal zeer kleine onderzoeken bij verschillende instellingen met een klein aantal deelnemers. Dit is volledig veranderd omdat we nu grote internationale onderzoeken

bij meerdere onderzoekscentra hebben, waaronder Enroll-HD en klinische onderzoeken. Doordat we op ons onderzoekscentrum infrastructuur en technische mogelijkheden hebben opgebouwd, kunnen we meer

deelnemers werven en dit allemaal veel effectiever organiseren. Enroll-HD heeft hier enorm aan bijgedragen.

*Danuta:* Het landschap is de afgelopen 10 jaar enorm veranderd. We weten veel meer over de ziekte en dankzij Enroll-HD kunnen huntingtonfamilies in Polen erop vertrouwen dat er goede redenen zijn voor hoop!





Louise Vetter met haar gezin

**Louise Vetter is voorzitter en directeur van de Huntington's Disease Society of America (HDSA). Enroll-HD is het enige onderzoek die ooit formeel is goedgekeurd door de HDSA.**

#### **Wat is hetgeen Enroll-HD heeft dat leidde tot goedkeuring door de HDSA?**

Het idee van een wereldwijd platform in huntingtononderzoek dwong de HDSA Board of Trustees echt om Enroll-HD als iets anders te beschouwen. Enroll-HD was niet alleen een studie, het was niet alleen een onderzoeksinitiatief, het was een echt nieuw wereldwijd initiatief om niet alleen de therapeutische ontwikkeling te versnellen, maar mogelijk ook het traject van meer zinvolle zorg. Samen maakten deze elementen het voor HDSA heel gemakkelijk om te zeggen dat Enroll-HD onze volledige steun verdient. Het feit dat Enroll-HD niet alleen voor mensen in een bepaald stadium van de ziekte was, maar dat het voor iedereen in een familie met de ZvH was, vormde een totaal andere uitnodiging voor deelname van de gemeenschap in vergelijking met wat er op dat moment nog meer beschikbaar was, en dat was, denk ik, heel krachtig en inspirerend.

#### **Hoe denk je dat Enroll-HD het klinische onderzoekslandschap sinds die tijd heeft veranderd?**

Terugkijkend was het klinische onderzoekslandschap voor de ZvH 10 tot 12 jaar geleden behoorlijk gesegmenteerd en gebroken. Hoewel er verschillende observationele en klinische onderzoeken plaatsvonden, waren de klinische wetenschap en het werk met verschillende industriële partners niet zo geavanceerd als we vandaag zien.

*“Enroll-HD heeft de manier waarop we denken over deelname aan klinische wetenschap genormaliseerd - en dat is enorm”*

Wat revolutionair is aan Enroll-HD, zoals het werd bedacht en nog steeds is, is dat het in hoge mate een verenigende kracht is. Enroll-HD heeft ertoe bijgedragen dat families - wereldwijd - samenkomen om deel te nemen aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor de ZvH en ook om onze manier van denken over zorg voor de ZvH te verbeteren.

Meer in het algemeen heeft Enroll-HD de manier waarop we denken over deelname aan klinische wetenschap genormaliseerd - en dat is enorm. Enroll-HD werd een toegangspoort-onderzoek voor de huntingtongemeenschap, waardoor de drempel voor deelname aan

interventie-onderzoek werd verlaagd. Bij HDSA hebben we dit gebruikt om een beter begrip op te bouwen van deelname aan klinische onderzoeken en als gevolg daarvan kunnen klinische onderzoeken efficiënter rekruteren, zodat we sneller wetenschappelijke antwoorden kunnen krijgen.

#### **Kunt u ons vertellen hoe u denkt dat Enroll-HD de klinische zorg heeft verbeterd?**

Enroll-HD maakt zeer sterk deel uit van de huntingtonzorgcultuur in de VS. Het HDSA Centers of Excellence-programma maakt multidisciplinaire zorg mogelijk in 62 Amerikaanse klinieken met aantoonbare expertise op het gebied van de ZvH, en de meeste hiervan zijn Enroll-HD-onderzoekscentra. Dit weerspiegelt onze weloverwogen en specifieke verwachting dat klinisch onderzoek moet worden geïntegreerd in klinische zorg, en

dit is waar het bij Enroll-HD om draait. Aangezien de meeste HDSA Centers of Excellence in grote academische medische centra ook Enroll-HD-centra zijn, horen families voortdurend over Enroll-HD. Dit heeft de potentiële belemmeringen voor deelname aan interventie-onderzoek verlaagd door een positieve introductie-ervaring te bieden die de weg vrijmaakt voor toekomstige deelname aan klinisch interventie-onderzoek. Bij HDSA zijn we ervan overtuigd dat Enroll-HD heeft bijgedragen aan het informeren van de wetenschap om de kwaliteit van zorg vooruit te helpen.



**88.642<sup>+</sup>**

Afgelegde bezoeken

De ZvH is een gecompliceerde ziekte en gelukkig beschouwen we de ZvH nu niet langer meer als 'slechts' een bewegingsstoornis. Er is nu een grotere waardering voor de complexiteit van de cognitieve, psychologische en mentale gezondheidseffecten van de ziekte. Enroll-HD en alles wat daarbij komt kijken, hebben bijgedragen aan dat bewustzijn en begrip.

### Welke factoren zijn volgens u het meest cruciaal geweest voor het succes van Enroll-HD?

Het feit dat Enroll-HD openstaat voor de hele familie, is een cruciaal element in het succes ervan. Het werd gelanceerd in een tijd dat we onze woordenschat aan het verbreden waren van het concept "individuen met de ZvH" naar "huntington-

*"Klinisch onderzoek moet worden geïntegreerd in de klinische zorg, en dit is waar Enroll-HD over gaat"*

families". Bovendien is Enroll-HD interessant voor families omdat het mensen in staat stelt om deel uit te maken van de huntingtonwetenschap zonder de last of het risico van het nemen van een onderzoeksgeneesmiddel.

Voor gezinnen is het erg motiverend om deel uit te maken van zoiets groots als Enroll-HD. Maar op gemeenschapsbrede schaal is de aantrekkingskracht die Enroll-HD op de industrie heeft misschien nog wel spannender. Er zijn zoveel meer bedrijven van verschillende soorten en maten die nu aandacht besteden aan de ontwikkeling van huntingtontherapieën. Dat komt voor een groot deel door de bewuste investering in de gemeenschap en de middelen die de klinische ontwikkeling mogelijk maken, en dit is mogelijk gemaakt door Enroll-HD.

**D**e Huntington's Disease Coalition for Patient Engagement (HD-COPE) is een wereldwijd initiatief georganiseerd door toonaangevende belangenorganisaties van huntingtonpatiënten die untingtonfamilies de kans geeft om hun huntingtongemeenschapservaring kenbaar te maken aan regelgevende instanties, de industrie en onderzoekers die werken aan de ontwikkeling van huntingtontherapie. We hebben enkele leden van HD-COPE gevraagd om ons te laten weten wat Enroll-HD voor hen betekent.

### Jenna Shea

Enroll-HD heeft me, als individu, het gevoel gegeven dat ik een verschil maak in de huntingtongemeenschap. Het is voor mij een kans om met gemak deel te nemen aan een longitudinaal, observationeel onderzoek, waardoor onderzoekers konden blijven leren en effectieve manieren konden ontwikkelen om de ZvH te behandelen. Als onderdeel van Enroll-HD ben ik gaan begrijpen en waarderen dat de verzamelde data ons begrip van de ziekte hebben verbeterd, hoe klinische onderzoeken worden opgezet en uitgevoerd, hoe patiënten dagelijks worden verzorgd en dat mijn ogenschijnlijk onbeduidende betrokkenheid een rol heeft gespeeld bij het ontdekken van die informatie. Mijn betrokkenheid bij Enroll-HD groeide uit tot deelname aan andere observationele onderzoeken en leidde uiteindelijk tot mijn betrokkenheid bij de belangenbehartiging van patiënten via HD-COPE en andere organisaties. Het benadrukte hoe belangrijk het is om actief betrokken te zijn bij zorgprocessen en heeft me geleerd dat mijn dagelijkse ervaringen en hoe de ziekte zich heeft afgespeeld in het leven van mijn dierbaren waardevol is en een verschil kan maken. Met dat leren is er een enorme

hoeveelheid hoop en vertrouwen gekomen in het proces dat op een dag een effectieve therapie wereldwijd beschikbaar en toegankelijk zal zijn.

### Tim Irwin

Ik ben zeer vereerd en nederig om deel te nemen aan de fenomenale Enroll-HD-studie; niet zeker, maar dit is misschien mijn 15e jaar dat ik eraan heb bijgedragen en aan zijn voorgangers. Dus ik kan iedereen bij CHDI niet genoeg bedanken, het ongelooflijke netwerk van huntingtononderzoekers, klinici en iedereen die zo hard heeft gevochten voor Enroll-HD voor het blijven opbouwen van zijn netwerk en het laten groeien van het aantal deelnemers, en voor al het ongelooflijke leren van deze belangrijke dataset. Enroll-HD heeft mijn kijk op de ZvH enorm verbeterd, en ook mijn kijk op het vooruitzicht van effectieve therapieën. Ik kan niet wachten om erachter te komen wat we nog meer kunnen leren van Enroll-HD...

### Robert Laycock

Deel uitmaken van Enroll-HD, en PREDICT-HD ervoor, is al jaren een essentieel onderdeel van mijn leven. Ik zou me beroofd voelen zonder die connectie. Het is zo'n gemakkelijke manier om te voelen dat je op de een of andere manier bijdraagt, niet alleen door data toe te voegen, maar uiteindelijk deel uit te maken van het vinden van een behandeling. Het stemt me hoopvol. En als mogelijk startpunt voor deelname aan klinische onderzoeken, wijst het naar die effectieve therapieën die al in de maak zijn en nog moeten komen. Het is de poel van mogelijke deelnemers voor toekomstige klinische onderzoeken. Iedereen die kan, zou deel moeten uitmaken van Enroll-HD.

**M**ichaela Winkelmann is al vele jaren een pleitbezorger voor de ZvH en sinds 2017 voorzitter van Deutsche Huntington-Hilfe, de belangrijkste huntingtonvereniging in Duitsland. Ze deelt haar visie op Enroll-HD en het belang ervan voor deelnemers en hun families.



Michaela Winkelmann

### **Wat betekent Enroll-HD voor de deelnemers en families waar je mee werkt?**

Enroll-HD helpt mensen echt om met anderen in contact te komen en deel uit te maken van het mondiale perspectief. Hele gezinnen, ook jongeren, zijn bekend met Enroll-HD in Duitsland en de jaarlijkse bezoeken maken deel uit van het normale leven. We hebben ongeveer 1.700 leden in onze vereniging, en vaak als ik met mensen praat, vermelden ze wanneer hun volgende Enroll-HD-bezoek is. Regelmatig zie ik mensen hun ervaringen van de bezoeken delen, niet alleen binnen de huntingtongemeenschap, maar ook daarbuiten met berichten op Facebook en andere vormen van sociale media. Dit is iets dat het bewustzijn vergroot over wat Enroll-HD doet en mensen beginnen steeds meer te begrijpen hoe belangrijk het is om deel te nemen aan onderzoek, zelfs als ze niet ziek zijn. Ik vind dit echt een belangrijk onderwerp voor ons om over te praten en open over te zijn in de huntingtongemeenschap, met name wat betreft het verminderen van stigmatisering en het vergroten van acceptatie.

Een ding dat echt opvalt aan Enroll-HD is dat er geen leeftijdsbeperkingen zijn en dat mensen geen symptomen hoeven te hebben. Iedereen is welkom om mee te doen en bij te dragen aan iets echt zinnigs. Voor onze gezinnen is het erg belangrijk om dat te kunnen doen, en ik denk dat dit de reden is waarom zoveel jonge mensen erbij betrokken raken. En dankzij Enroll-HD zijn mensen zich veel meer bewust van de andere onderzoeksactiviteiten waaraan ze kunnen deelnemen, en daar willen ze vaak graag meer over horen.

*“Het familieperspectief dat Enroll-HD omarmt, betekent dat het hele gezin naar de jaarlijkse bezoeken kan komen en dit kan belangrijke gesprekken openen, niet alleen in de kliniek maar ook thuis”*

### **Wat denk je dat Enroll-HD de deelnemers nog meer te bieden heeft?**

Naast de mogelijkheid om iets echt zinnigs te doen, kunnen deelnemers bij klinici zitten en 1-op-1 praten over hun persoonlijke ervaringen. Ik denk dat dat heel nuttig is. Het familieperspectief dat Enroll-HD omarmt, betekent dat het hele gezin naar de jaarlijkse bezoeken kan komen en dit kan belangrijke gesprekken openen, niet alleen in de kliniek maar ook thuis.

Bij Deutsche Huntington-Hilfe willen we mensen graag ondersteunen bij het ondersteunen van onderzoek! Daarom promoten we Enroll-HD in onze bijeenkomsten, in onze nieuwsbrieven, enzovoort. Voor veel

mensen is deelname aan Enroll-HD het begin van deelname aan andere onderzoeken .

### **Hoe denk je dat het onderzoekslandschap en de houding ten opzichte van deelname aan onderzoek de afgelopen tien jaar is veranderd?**

Tien jaar geleden vond er nog maar een beperkt aantal onderzoeken plaats, en die waren alleen gericht op specifieke symptomen. Nu hebben we onderzoeken die gericht zijn op het verlagen van het huntingtine-eiwit en het effectief vertragen van de progressie, of misschien zelfs het begin van de ZvH vertragen of voorkomen. Ik denk dat mensen daar heel enthousiast over zijn. Mensen met kinderen vertellen me bijvoorbeeld dat ze niet alleen iets willen doen voor zichzelf en hun kinderen, maar ook voor de generatie daarna. Om dit te laten gebeuren, is het cruciaal om studies zoals Enroll-HD actief te hebben. Er is veel hoop binnen de huntingtongemeenschap en iedereen is bereid bij te dragen aan het algemene doel om een behandeling voor deze familieziekte te vinden.



**42<sup>+</sup>**

Ondersteunde studies & onderzoeken

**M**att Ellison is de oprichter van de Huntington's Disease Youth Organization (HDYO) die wereldwijd ondersteuning en onderwijs biedt aan jonge mensen die getroffen zijn door de ZvH. Hij vertelt over zijn eigen ervaringen met deelname aan Enroll-HD en wat Enroll-HD jongeren te bieden heeft.

### Vertel ons over jouw eigen ervaringen als deelnemer aan Enroll-HD.

Ik begon door deel te nemen aan REGISTRY en ik ga al ongeveer 10 jaar naar Enroll-HD-bezoeken in mijn plaatselijke kliniek, dus vanaf het begin! Het is echt een positieve, plezierige ervaring. Als iemand die positief is, is praten met het Enroll-HD-team dat ik goed ken en waar ik zeer vertrouwd mee ben, heerlijk. Ze willen echt tijd met je doorbrengen en door data, informatie en biosamples te verstrekken voor toekomstig onderzoek, heb je het gevoel dat je persoonlijk iets uit het bezoek van die dag haalt.

Isolatie voor jonge mensen met de ZvH kan een groot probleem zijn en daar was ik me erg van bewust als jongere die opgroeide in een huntingtongezin. Voor mij helpt deelname aan Enroll-HD bij het ontwikkelen van een gemeenschapsgevoel en biedt het de mogelijkheid om connecties op te bouwen.

### Wat denk je dat Enroll-HD jongeren nog meer te bieden heeft?

We realiseerden ons door ons werk bij HDYO dat veel jonge mensen zich niet eens bewust zijn van de mogelijkheid om deel te nemen aan onderzoek. Dus leggen we uit dat het niet allemaal kommer en kwel is in de ZvH, er zijn kansen en oprechte hoop. Er zijn misschien niet altijd successen, maar er gebeurt genoeg en het is echt spannend! We leggen uit dat Enroll-HD een wereldwijd onderzoek is, dat het gemakkelijk te doen is en niet lang duurt.

Praten over de waarde van deelname aan onderzoek is een kernboodschap bij HDYO, maar ook voor mij persoonlijk.



**14.815** +

Actieve deelnemers

laten komen, en hoewel niet al die mensen deel zullen uitma-

*“Voor mij helpt deelname aan Enroll-HD bij het ontwikkelen van een gemeenschapsgevoel en biedt het de mogelijkheid om connecties op te bouwen”*

*“Enroll-HD biedt jongeren de kans om iets van grote betekenis te doen”*

We hebben de afgelopen 10 jaar ongeveer 7.000 mensen uit meer dan 100 landen bij HDYO



Matt Ellison met zijn gezin

ken van Enroll-HD, helpen deze inspanningen er allemaal toe om meer mensen te laten deelnemen en te laten begrijpen waarom het belangrijk is. Zelfs als we zelf niet direct voordelen ervaren door deel te nemen, worden de voordelen door de huntingtongemeenschap in bredere zin geplukt. Er is niet veel onderzoek waar jongeren aan kunnen deelnemen, maar Enroll-HD biedt jongeren de mogelijkheid om iets van grote betekenis te doen.

Een van de dingen die we bij HDYO frontaal proberen aan te pakken, is stigma, en hoewel er vooruitgang is geboekt, vooral in westerse landen, is het nog steeds een groot probleem en is er nog veel werk aan de winkel. Het uitleggen van onderzoek maakt deel uit van het doorbreken van stigma, en we zien de verschillende inspanningen van HDYO, Enroll-HD en andere organisaties zoals HD-Buzz allemaal samenkomen om dat te ondersteunen.

**Hoe denk je dat het huntingtononderzoekslandschap de afgelopen 10 jaar is veranderd en hoe heeft Enroll-HD een rol gespeeld?**

Ik denk dat de onderzoeksvooruitgang in de ZvH in de afgelopen 10 tot 15 jaar behoorlijk indrukwekkend is geweest! En CHDI is daarvoor de katalysator geweest. Het is duidelijk dat Enroll-HD bijzonder belangrijk is geweest bij het verzamelen van zo'n enorme hoeveelheid data - van bijna 28.000 deel-

nemers over de hele wereld! Dit maakt het werk van onderzoekers en farmaceutische bedrijven zoveel gemakkelijker en heeft de vooruitgang mogelijk gemaakt die we tot nu toe hebben gezien. Hoezeer het vinden van het huntingtongen ook ongeloof-

lijk belangrijk was, op dit moment tilt CHDI de zaken naar een heel nieuw niveau met Enroll-HD en geeft het mensen hoop - mensen die anders misschien geen hoop hadden gehad.

**L**aura Boak PhD is wereldwijde ontwikkelingsleider bij farmaceutische gigant Roche voor het tominersen antisense oligonucleotide (ASO) programma voor de ZvH. Ze heeft nauw samengewerkt met Enroll-HD tijdens de ontwikkeling van het tominersen-programma.

### Kunt u ons om te beginnen een overzicht geven van het Roche tominersen-programma?

Roche werkte samen met Ionis Pharmaceuticals tijdens de initiële fase 1/2a-studie, en van daaruit groeide het programma met GENERATION HD1, de fase 3-studie van tominersen. Twee verschillende doseringsregimes van tominersen werden vergeleken met placebo, waardoor we zowel naar veiligheid als werkzaamheid konden kijken. Enroll-HD speelde een heel grote rol bij de planning van dit onderzoek en tegelijkertijd bij een aantal andere gerelateerde onderzoeken die we uitvoerden.

Na een beoordeling door de onafhankelijke commissie voor databewaking [een groep onafhankelijke huntington-experts en statistici die regelmatig de onderzoeksdata beoordelen], werd de dosering in de GENERATION HD1-studie eerder gestopt dan verwacht [in maart 2021]. De zorg was dat de groep die elke 8 weken 120 mg tominersen kreeg, het slechter leek te doen dan de placebogroep die geen enkel medicijn kreeg. Dit was een verwoestend moment voor ons allemaal in de huntingtongemeenschap, maar het belangrijkste is om hiervan te leren en verder te gaan. En dus hebben we sindsdien de data van GENERATION HD1, GEN-EXTEND, GEN-PEAK en onderzoek naar natuurlijk ziekteverloop nauwkeurig bekeken om beter te begrijpen waarom we niet zagen wat we hadden gehoopt met tominersen.



Lauren Boak met dochter Aria en puppy Nala

*“Enroll-HD biedt een infrastructuur en een platform dat bedrijven faciliteert bij hun onderzoek en klinische studies”*

Dus waarom denk je dat we niet hebben gezien wat we hadden gehoopt, en wat zijn de volgende stappen?

Wat we nu kunnen zeggen, na onze post-hoc analyses die niet gepland waren aan het begin van de studie, is dat jongere personen met een lagere ziektelast het over het algemeen beter deden dan oudere personen met een ernstigere ziektelast. Bovendien veronderstellen we dat de negatieve resultaten die we hebben waargenomen, werden veroorzaakt door een te hoge blootstelling aan tominersen. We gaan nu dus een nieuwe fase 2-studie uitvoeren waarbij twee lagere doses worden geëvalueerd, zodat we beter kunnen begrijpen of er een kans is

waarin tominersen gunstige effecten heeft bij deze specifieke groep jongere personen met een minder gevorderde ziekte.

Belangrijk is dat tominersen zowel mutant ‘slecht’ huntingtine als normaal ‘goed’ huntingtine verlaagt, dus een van de dingen die we moeten uitzoeken is of de teleurstellende effecten die we zagen in GENERATION HD1 te wijten waren

aan de verlaging van het goede huntingtine of op de een of andere manier gerelateerd aan het medicijn zelf. Deze bevindingen zullen niet alleen belangrijk zijn voor het tominersen-programma, maar voor alle huntingtine-verlagende benaderingen die momenteel worden bestudeerd, inclusief genterapieën.

### Hoe heeft Enroll-HD het Roche-programma geholpen?

Enroll-HD heeft een fenomenale invloed gehad. ZvH is natuurlijk zeldzaam, maar het veld heeft enorm geprofiteerd van de unieke robuuste, rijke dataset die is voortgekomen uit Enroll-HD. Wanneer bedrijven als Roche onbekend zijn met ZvH, biedt Enroll-HD een bron van onschatbare waarde en een geweldig hulpmiddel. Dus als we zoiets als tominersen willen evalueren, willen we weten hoe we deze onderzoeken het beste kunnen opzetten en hoe we individuen met de ZvH kunnen evalueren. Een van de belangrijkste manieren waarop

Enroll-HD een enorme impact heeft gehad, is het informeren van de selectie van eindpunten voor klinische onderzoeken - hoe meet je of een nieuw medicijn werkt of niet? Enroll-HD, en het bredere huntingtonveld in het algemeen, is uniek in zijn openheid voor het delen van data en ideeën, en geïnformeerd zijn over biomarkers en eindpunten was absoluut essentieel voor ons werk.

Een ander goed specifiek voorbeeld is hoe we samenwerkten met Enroll-HD om onderzoekscentra en deelnemers in kaart te brengen. Enroll-HD biedt een infrastructuur en een platform dat bedrijven faciliteert bij hun onderzoek en klinischestudies,

*“Natuurlijk verdienen de deelnemers zelf de eer door zo fantastisch werk te leveren!”*

en het blijft groeien en zijn wereldwijde bereik uitbreiden. Dit is belangrijk omdat we klinische studies bij de ZvH willen uitvoeren, niet alleen in de VS en Europa, maar ook daarbuiten.

We moeten ook toegang hebben tot grote aantallen potentiële deelnemers, wat Enroll-HD kan bieden. Natuurlijk moeten de deelnemers zelf de credits krijgen voor het doen van zo'n fantastisch werk! Het is duidelijk dat in de huntingtongemeenschap de deelnemers en hun families allemaal de handen ineen hebben geslagen en dat dit werk niet alleen gaat over één bedrijf en één studie, het gaat om het ondersteuningsnetwerk en iedereen die meedoet, en dit is een kracht die blijft groeien!

**M**ike Panzara MD MPH is hoofd van de ontdekking en ontwikkeling van therapieën bij Wave Life Sciences. Hij heeft nauw samengewerkt met Enroll-HD tijdens de voortdurende ontwikkeling van hun ASO-programma.

#### **Vertel ons over het Huntington-geneesmiddelenontwikkelingsprogramma bij Wave.**

De ZvH wordt veroorzaakt door een mutatie in het huntingtine-gen die leidt tot de productie van een toxische gemuteerde vorm van het huntingtine-eiwit. Omdat mensen met de ZvH ook nog steeds een gen hebben dat een gezond huntingtine-eiwit produceert, is onze focus geweest om specifiek de toxische vorm van huntingtine te verminderen, terwijl we het nuttige eiwit zijn werk laten doen, namelijk het handhaven van homeostase [balans, of evenwicht] in het centrale zenuwstelsel van het lichaam.

We richten ons op een specifieke plek op het zogenaamde 'mutantranscript' dat naar verluidt wordt aangetroffen bij iets meer dan een derde van de mensen met de ZvH. Onze aanpak maakt gebruik van oligonucleotiden [korte DNA- of RNA-strengen] om selectief het gemuteerde eiwit te verminderen terwijl het in het lichaam wordt geproduceerd.

Onze eerste twee studies mislukten omdat we gewoon niet genoeg onderzoeksbehandeling in de hersenen van de deelnemers waar het gemuteerde eiwit wordt geproduceerd konden krijgen. Dus gingen we terug naar de tekentafel en hebben nu een nieuwe manier ontwikkeld om



Mike Panzara

onze moleculen te ontwerpen om mogelijk de hoeveelheid die we in de hersenen kunnen krijgen te vergroten en hopelijk het gemuteerde huntingtine te verminderen. We zitten middenin een fase 1/2 klinische studie, SELECT-HD genaamd, die deze hypothese test en het vordert erg goed, en we hopen later dit jaar wat data te hebben om ons te helpen bij volgende stappen. We noemen dit een adaptieve studie, wat inhoudt dat we een onafhankelijke commissie voor dataveiligheid hebben die de data regelmatig beoordeelt en ons adviseert over de dosering en timing van de behandeling aan deelnemers. We hopen

dat dit het aantal mensen zal verminderen dat we moeten werven om belangrijke vragen over veiligheid en werkzaamheid te beantwoorden.

#### **Hoe heeft Enroll-HD hierin een rol gespeeld?**

Een essentieel onderdeel van deze onderzoeken is het identificeren van individuen die we kunnen benaderen voor behandeling - iets meer dan een derde van de mensen met de ZvH

heeft naar verluidt het single nucleotide polymorfisme [SNP] waar onze molecuul zich op richt in hun huntingtine-gen, dus helaas kan niet iedereen meedoen, althans

voorlopig. Als we iets vinden dat werkt bij een deel van de mensen, kunnen we die aanpak hopelijk uitbreiden naar andere groepen mensen. Enroll-HD is een van de belangrijkste informatiebronnen die we hebben gebruikt om mensen

*“Wave's werk met Enroll-HD is vanaf het begin een geweldige samenwerking geweest”*

te identificeren die mogelijk in aanmerking komen. Individuen worden gescreend en krijgen informatie zodat ze kunnen beslissen of ze willen deelnemen - we nemen geen rechtstreeks contact op met mensen en hebben geen toegang tot hun data.

De Enroll-HD-data zijn een enorm nuttig hulpmiddel geweest en het werk van Wave met Enroll-HD was vanaf het begin een geweldige samenwerking. Enroll-HD stelt ons in staat om experimentele therapieën te evalueren waarvan we hopen dat ze zich op een dag zullen vertalen in effectieve behandelingen voor de ZvH. Deze gezamenlijke benadering van onderzoek en de urgentie naar het zoeken van effectieve behandelingen, wat zo duidelijk te zien is op het gebied van de ZvH, is uniek in de klinische geneeskunde, denk ik.

*“Ik denk dat we ons op een overgangspunt bevinden waarin we in de niet al te verre toekomst veel therapieën zullen zien verschijnen. Het is een buitengewoon opwindende tijd om te werken aan de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de ZvH”*

## Welke ontwikkelingen in het huntingtononderzoekslandschap springen eruit als bijzonder belangrijk voor u in de afgelopen 10 jaar?

We moeten zeker niet onderschatten hoe ver we zijn gekomen. De aanzienlijke innovatie en vooruitgang die we hebben geboekt bij de ontwikkeling van biomarkers voor de ZvH valt mij op. De ontwikkeling van biomarkers op andere neurologische gebieden heeft de ontwikkeling van behandelingen enorm versneld. Ik denk dat we ons op een overgangspunt bevinden waarin we in de niet al te verre toekomst veel therapieën zullen zien verschijnen. Het is een buitengewoon opwindende tijd om te werken aan de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de ZvH.

**Jim Gusella PhD is professor neurogenetica aan het Massachusetts General Hospital en de Harvard Medical School. Hij was een leidend figuur in de samenwerkende groepen die in 1983 het huntingtine-gen in kaart brachten op chromosoom 4 en de daaropvolgende definitie van de mutatie die verantwoordelijk is voor de ZvH in 1993. Hij is nu een drijvende kracht achter het Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) consortium dat vele duizenden DNA-monsters van Enroll-HD deelnemers heeft gebruikt en hun bijbehorende klinische data om genoombrede associatiestudies uit te voeren en 'modificerende genen' te identificeren die van invloed kunnen zijn op de leeftijd waarop onwillekeurige bewegingen optreden bij mensen met de ZvH.**



Jim Gusella

### Vertel ons over het GeM-HD-consortium en zijn doelen.

Ons werk is gebaseerd op het fundamentele uitgangspunt dat de ZvH, hoewel het een genetische ziekte is die wordt veroorzaakt door een variatie in het huntingtine-gen, ook wordt beïnvloed door genetische variatie in alle andere genen in het menselijk lichaam, waarbij sommige belangrijker zijn dan andere. Ons doel is om te definiëren wat genetici de 'genetische architectuur' van de ZvH noemen en alle variatie tussen alle genen die van invloed zijn op het verloop van de ziekte. We kijken naar degenen die van invloed zijn op de timing van de eerste verschijning en de snelheid van verandering in symptomen - we noemen deze 'genetische modificatoren' - en dit werk

is van cruciaal belang voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

### Hoe heeft Enroll-HD bijgedragen aan de zoektocht naar genetische modificatoren in de ZvH?

Als je binnen de menselijke genetica werkt, heb je twee dingen nodig. Ten eerste om te begrijpen wat er normaal gesproken gebeurt met genen in de algemene bevolking, en er zijn wereldwijde inspanningen om die normale genetische variatie te definiëren. Ten tweede, als je deze processen bij een specifieke ziekte, zoals de ZvH, wilt begrijpen, dan moet je ze kunnen onderzoeken in een populatie met die ziekte. Bij de ZvH hebben we zeer grote aantallen mensen nodig als we de effecten van genetische modificatoren willen zien. Geen enkele instelling of onderzoeksgroep zou ooit genoeg mensen met de ZvH zien om dit te kunnen doen.

Door data te kunnen verstrekken van zeer grote aantallen individuen, gekarakteriseerd en gedefinieerd door deskundige klinische onderzoekers die de ziekte heel goed begrijpen, heeft Enroll-HD samengebracht wat nodig is om onderzoek te ondersteunen. Door zulke enorme hoeveelheden



23+

Deelnemende landen

den data samen te brengen en te voldoen aan de vereisten van wat GeM-HD nodig heeft, hebben we de afgelopen tien jaar een aantal verschillende modifierende genen kunnen identificeren. Enroll-HD heeft een enorme impact gehad.

De combinatie van een groot aantal deelnemers en het gebruik van gestandaardiseerde testen maakt krachtige statistische analyses van grote groepen individuen mogelijk.

#### **Wat houdt de toekomst in voor het GeM-HD-consortium en Enroll-HD?**

In samenwerking met Enroll-HD is ons doel nu om te ontdekken en vervolgens te karakteriseren hoe verschillende genetische modificatoren de verschillende kenmerken en symptomen van de ZvH kunnen beïnvloeden. We willen ons werk ook uitbreiden tot buiten de Europese populaties [waaronder Noord-Amerikanen van Europese afkomst], en nogmaals, Enroll-HD zal data verstrekken.

De huntingtongemeenschap is echt bijzonder wat betreft deelname aan onderzoek en bijdragen aan de ultieme oplossing

*“Enroll-HD heeft een enorme impact gehad... grote aantallen deelnemers en... gestandaardiseerde testen zorgen voor krachtige statistische analyses van grote groepen individuen”*

*“Enroll-HD is cruciaal voor de toekomstige ontwikkeling van behandelingen voor de ZvH”*

voor de ziekte. Enroll-HD is van cruciaal belang voor de toekomstige ontwikkeling van behandelingen voor de ZvH.

#### **Hoe denk je dat Enroll-HD het onderzoek in het algemeen vooruit heeft geholpen?**

De successen die we in de loop der jaren bij de ZvH hebben gezien, veroorzaakten aanvankelijk een stortvloed aan onderzoeken die uiteindelijk leidden tot het Human Genome Project, waar het idee was om alle ziektegenen en de genetische variatie in het hele genoom in kaart te brengen. Onderzoek naar de ZvH loopt nog steeds voorop met betrekking tot genetische modificatie en genetische interactie die echt naar voren komen als er iets zinvol is om naar te zoeken, dat wil zeggen iets dat het verloop van de ziekte verandert. Ik denk dat de toekomst van de genetica van veel voorkomende ziekten zal zijn om interacties en subgroepen te definiëren, zoals we momenteel doen met de ZvH.

Het succes van Enroll-HD bij het bieden van een gecombineerd hulpmiddel voor de ZvH en de onderzoekssuccessen van de afgelopen jaren onderstrepen voor verschillende ziekteorganisaties de waarde van de aanpak. Het heeft succes op succes gekost om mensen te overtuigen, maar ik denk dat het die investering waard is geweest.

**Darren Monckton BSc PhD** is professor menselijke genetica aan de Universiteit van Glasgow, VK, en lid van het GeM-HD-consortium. Zijn onderzoek richt zich op de genetica van de ZvH en andere zeldzame erfelijke ziekten en heeft uitgebreid gebruik gemaakt van de Enroll-HD klinische data en biosample-collectie.

#### **Vertel ons over je onderzoek.**

We proberen de genetische basis te begrijpen waarom het begin en de symptomen variëren tussen individuen met de ZvH. We weten dat de primaire oorzaak van de ziekte de uitbreiding van de CAG-herhaling in het huntingtine-gen is - en dat, in grote lijnen, hoe meer CAG-herhalingen een persoon erft, hoe eerder de ziekte begint en hoe ernstiger hun symptomen. Maar er is nog steeds veel variatie tussen individuen, en twee individuen die hetzelfde aantal herhalingen erven, zullen de ziekte niet noodzakelijkerwijs tegelijkertijd krijgen. Het algemene idee is dat het begrijpen van deze genetische verschillen in individuen kan helpen om nieuwe wegen naar therapeutische interventie te onthullen.



*Darren Monckton en zijn vangst van de dag!*

#### **Wat zijn uw belangrijkste bevindingen over de laatste 10 jaar?**

We weten al lang dat het aantal CAG-herhalingen van de ene generatie op de volgende verandert en dat het overerven van



meer herhalingen meestal resulteert in een jongere beginleeftijd. Ze kunnen ook tijdens het leven van het individu veranderen en worden vaak groter, en algemeen werd aangenomen dat dit proces ertoe zou kunnen bijdragen dat de ziekte in de loop van de tijd erger wordt.

In de afgelopen 10 jaar gingen we ervan uit dat deze veranderingen in de CAG-herhaling waarschijnlijk het verloop van de ZvH verslechteren, maar nu hebben we de mogelijkheid om dit met directe data te bevestigen. Dit is een enorme stap voorwaarts geweest in het begrijpen van het ziekteproces, en de studies bij mensen die door Enroll-HD zijn gefaciliteerd, hebben ons in staat gesteld om op dit punt te komen.

### Kunt u wat meer uitleg geven over hoe Enroll-HD een rol heeft gespeeld?

Diermodellen zijn van cruciaal belang geweest voor ons begrip van de huntington-biologie en wat belangrijk zou kunnen zijn bij mensen. Maar om te beantwoorden wat echt belangrijk is bij mensen, moeten we mensen analyseren. Dankzij Enroll-HD hebben we zeer grote aantallen mensen met de ZvH die klinisch goed zijn gekarakteriseerd en biologische monsters hebben verstrekt, waaronder DNA. Ondersteund door technologische ontwikkelingen stelt het hebben van de enorme Enroll-HD dataset ons in staat om studies uit te voeren die anders niet mogelijk zouden zijn.

We weten dat de uitbreiding van de CAG-herhaling de ZvH veroorzaakt, en genetische modificatoren beïnvloeden vervolgens hoe ernstig de ziekte wordt (zie interview met Jim Gusella).

Dus als iemand bijvoorbeeld 45 CAG-herhalingen erft, zal dat in de hersenen langzaam toenemen met een snelheid die wordt gewijzigd door genetische variatie in zogenaamde DNA-reparatiegenen [waarvan is aangetoond dat het modificatiegenen zijn].

We kunnen dit niet gemakkelijk rechtstreeks in de hersenen bestuderen, omdat dat alleen na de dood kan worden gedaan. Met behulp van data van individuen in Enroll-HD konden we wel meten hoe snel de CAG-herhaling zich gedurende het hele leven in bloedcellen uitbreidt. Het effect in bloedcellen is relatief subtiel in vergelijking met de manier waarop het in de hersenen verandert. Desalniettemin

konden we aantonen dat de mate van CAG-expansie in wezen evenredig was met de leeftijd van een individu en met het aantal herhalingen waarmee werd begonnen. We denken dat wat we in het bloed zien een afspiegeling is van wat er in de hersenen gebeurt, en verdere data van Enroll-HD laten ons zien dat dezelfde genetische varianten in de DNA-reparatiegenen geassocieerd met ernstigere klinische symptomen ook geassocieerd zijn met meer uitbreiding van de CAG-herhaling.

DNA-reparatie staat nu stevig in het vizier van bedrijven die geneesmiddelen ontwikkelen als doelwit voor therapeutische interventie - dit is een dramatische vooruitgang ten opzichte van waar we 10 jaar geleden waren.

### Wat denk je dat de toekomst nog meer in petto heeft voor huntingtononderzoek?

Ik denk dat een beter begrip van de natuurlijke geschiedenis van de ZvH van cruciaal belang zal zijn. Vanuit een onderzoeksperspectief moeten we klinische studies uitvoeren met mensen die niet noodzakelijkerwijs de openlijke symptomen hebben die we in de latere stadia van de ziekte zien. Enroll-HD zal erg belangrijk zijn om dit vooruit te helpen, aangezien de mogelijkheid om deel te nemen openstaat voor iedereen met of risico op de ZvH.

### Wat is voor jou het belangrijkste aan Enroll-HD?

Als geneticus is het geweldig om toegang te krijgen tot de rijke genetische data van duizenden individuen die Enroll-HD biedt. Het stelt ons in staat om vragen te stellen die we anders gewoon niet zouden kunnen stellen. Het klinkt misschien een beetje nerdy, maar alleen al het hebben van dit enorme aantal deelnemers en grafieken met duizenden punten erop is ongeëvenaard vanuit analytisch oogpunt, en dit is ook ongeëvenaard bij andere zeldzame aandoeningen.

Ons vermogen om genetische data te genereren is de afgelopen jaren snel toegenomen, en de klinische data van Enroll-HD stellen ons in staat om dit allemaal op een zeer

*“Om te beantwoorden wat echt belangrijk is in mensen, moeten we mensen analyseren.”*

*“Dit is zonder twijfel een teamprestatie van huntingtonfamilies, fundamentele wetenschappers en klinici, evenals degenen die werkzaam zijn in farmaceutica en biotech”*



106+

Gepubliceerde wetenschappelijke artikelen

krachtige manier samen te brengen. Het is echt opwindend om als wetenschapper deze data te kunnen gebruiken. Hopelijk zal dit werk het leven van mensen met de ZvH verbeteren door de ontwikkeling van nieuwe therapieën. Het is een eer om toegang te hebben tot data die dit een zeer reële mogelijkheid kunnen maken.

Ik denk dat, als wetenschappers, het idee dat duizenden huntingtonfamilies bereid zijn om bij te dragen aan Enroll-HD voor ons echt inspirerend is. Dit is zonder twijfel een teaminspanning van huntingtonfamilies, fundamentele wetenschappers en klinici, evenals degenen die werkzaam zijn in farma en biotech. Wat we met Enroll-HD hebben is een ongelooflijk unieke bron voor het stimuleren van vitaal onderzoek op dit gebied.

Als klinisch onderzoeksplatform ondersteunt Enroll-HD aanvullende onderzoeksprogramma's. Deze omvatten genestelde onderzoeken zoals PACE-HD, DOMINO-HD en HDClarity die verweven zijn in de jaarlijkse Enroll-HD-bezoeken; dit vermindert de belasting van deelnemers met behoud van de hoogwaardige dataverzameling en logistieke voordelen binnen Enroll-HD.

**M**onica Busse PhD is een professor gevestigd in het Centre for Trials Research aan de Universiteit van Cardiff, VK, en een erkend fysiotherapeut. Ze heeft verschillende observatie- en interventionele onderzoeken in meerdere centra geleid met betrekking tot fysieke activiteit, cognitieve training en mobiliteit bij de ZvH, waarvan vele de evidence-based internationale klinische richtlijnen voor fysiotherapie hebben onderbouwd.

#### Hoe ben je betrokken geweest bij Enroll-HD?

Onze onderzoeken PACE-HD en DOMINO-HD zijn beide genesteld binnen Enroll-HD. PACE-HD is nu voltooid en was onze eerste poging om een studie in te bedden door data van onze oefeninterventies en functionele testen te koppelen aan de Enroll-HD-data. DOMINO-HD is nog steeds aan de gang en is een puur observationele studie die kijkt naar een reeks levensstijlfactoren, waaronder fysieke activiteit, slaap en voeding.



Monica Busse met haar kinderen, Kate en Max

de afgelopen 10 jaar zijn we gaan inzien hoe belangrijk het is om betere manieren te vinden om de impact van leefstijlfactoren op de ZvH te beoordelen. In PACE-HD boden we een subgroep van deelnemers een op maat gemaakte coachinginterventie voor fysieke activiteit aan, terwijl anderen doorgingen met hun gebruikelijke activiteiten. We wilden leren hoe we een platform als Enroll-HD het beste konden gebruiken om dit soort interventies te evalueren. Dit werkte heel goed met erg interessante resultaten.

#### Hoe heeft Enroll-HD uw onderzoek geholpen?

Dankzij Enroll-HD zijn we in staat geweest om sneller en effectiever te rekruteren door van tevoren informatie over potentiële deelnemers te hebben en toegang te krijgen tot data waarvan we wisten dat ze waren verzameld volgens internationale richtlijnen. Het gemeenschapsgevoel dat deel uitmaakt van Enroll-HD betekende ook dat we het onderzoek breder konden adverteren en het Enroll-HD-team hielp ons met het controleren van de data op een manier die we zelf niet hadden kunnen doen. Het team van Enroll-HD is fantastisch om mee samen te werken en de infrastructuur is al getest.

De robuustheid rond de onderzoeksprocessen is voor mij cruciaal. Neem bijvoorbeeld de normen die worden gesteld aan de uitgevoerde testen - dat is erg belangrijk, vooral bij een test die kijkt naar onwillekeurige bewegingen of die openstaat voor interpretatie. Enroll-HD biedt vaste normen en certificering voor



27.899<sup>+</sup>

Ooit deelgenomen

Er zijn hele goede redenen om levensstijlstudies in het Enroll-HD-platform te willen integreren.

Mensen weten dat actief blijven, een uitgebalanceerd dieet volgen en voldoende slapen waarschijnlijk goed voor ze is. Dit maakt het moeilijker voor onderzoekers om gecontroleerde studies uit te voeren en in

de manier waarop testen worden uitgevoerd en beoordeeld om ervoor te zorgen dat data zo hoogwaardig mogelijk zijn.

Gezien het vertrouwen dat huntingtonfamilies in ons hebben gesteld wat betreft hun tijd en moeite, hebben we de plicht om terug te geven. Een heel belangrijk onderdeel van wat Enroll-HD ons in staat heeft gesteld, is onze data te delen met de wetenschappelijke gemeenschap.

### Hoe denk je dat Enroll-HD het huntingtononderzoeksland-schap de afgelopen 10 jaar heeft veranderd?

Ik denk dat Enroll-HD de manier waarop de ZvH wordt onderzocht volledig heeft veranderd. Onderzoekers zoals ik kunnen langskomen en het Enroll-HD-team luistert en stelt manieren voor om te helpen. Ze werken keihard om onderzoek mogelijk te maken met de steun van de Enroll-HD infrastructuur. Enroll-HD is de lijm geweest om ons allemaal bij elkaar te houden via zijn netwerk, en ook via communicatie en bereik.

*“Enroll-HD is de lijm geweest die ons allemaal bij elkaar heeft gehouden via zijn netwerk, maar ook via communicatie en bereik”*

*“Enroll-HD heeft een gemeenschap gecreëerd van families, onderzoekers, clinici en andere zorgprofessionals die allemaal samenwerken”*

Ik denk niet dat je de waarde van Enroll-HD kunt onderschatten, en met name de beschikbaarheid van data over natuurlijk ziekteverloop, om farmaceutische bedrijven in staat te stellen ziekte-trajecten in de loop van de tijd te bestuderen. Enroll-HD is nuttig voor personen met de ZvH bij het ondersteunen van hun deelname aan klinische onderzoeken, en ook voor farmaceutische bedrijven bij het werven van geschikte personen voor hun specifieke onderzoeken.

### Wat heeft u het meest geïnspireerd in het werken met Enroll-HD?

Voor mij zijn de meest inspirerende momenten wanneer de plenaire vergaderingen samenkomen en we de families, wetenschappers en iedereen samen zien. Ik denk dat voor mensen die in andere ziektegebieden werken, Enroll-HD een norm stelt. Enroll-HD heeft een gemeenschap gecreëerd van families, onderzoekers, clinici en andere zorgprofessionals die allemaal samenwerken. Iedereen is welkom, gewaardeerd en heeft een rol te spelen. Ik voel me ongelooflijk vereerd dat ik de afgelopen 15 jaar deel heb uitgemaakt van de huntingtonwereld!

**E**d Wild MA MB BChir FRCP PhD is professor neurologie aan het University College London, neuroloog als adviseur bij het National Hospital for Neurology and Neurosurgery op Queen Square in Londen, adjunct-directeur van het UCL Huntington's Disease Centre en hoofdonderzoeker voor HDClarity.



Ed Wild

### Wat is HDClarity en waarom is het belangrijk?

HDClarity is de eerste multinationale verzameling van cerebrospinale vloeistof (CSF) bij de ZvH. CSF is de heldere vloeistof die de hersenen en het ruggenmerg omringt en ondersteunt, en daarom is het een zeer waardevolle bron van informatie over de ZvH die we op geen enkele andere manier van levende mensen kunnen krijgen.

CSF-monsters stelden ons in staat om aan te tonen dat het medicijn tominersen doet wat we willen – dat wil zeggen, huntingtine verlagen – en vormden de basis voor de ontwikkeling van de eerste onderzoeken waarin tominersen werd gegeven aan

mensen met de ZvH. Dus CSF is erg belangrijk voor de studie van biomarkers, dat zijn dingen die we kunnen meten die ons iets vertellen over het menselijk lichaam of een ziekte, of hoe een medicijn het lichaam beïnvloedt. Biomarkers voor de ZvH kunnen ons sneller helpen naar effectieve behandelingen.

### Dus hoe zijn Enroll-HD en HDClarity met elkaar verbonden?

HDClarity is een van de grootste genestelde onderzoeken met Enroll-HD als basis, het heeft momenteel 28 actieve onderzoekscentra en we hebben al meer dan 700 CSF-monsters verzameld. De basistesten voor HDClarity komen via Enroll-HD en we gebruiken hetzelfde webportaal om onze HDClarity-data vast te leggen, dus alles is consistent en veilig.

Hoewel de ZvH een zeldzame ziekte is, kostte het ons slechts vijf jaar om van nul naar ongeveer 700 monsters te gaan, en veel van dit succes is te danken aan de omvang en reikwijdte

van het Enroll-HD-platform. Een groot onderdeel is bijvoorbeeld de vertaling van HDClarity-informatie en -materiaal in nieuwe talen, en het Enroll-HD-platform wordt automatisch geleverd met een groot deel van die vertaling al ingebouwd. Enroll-HD biedt ook veel meer dat achter de schermen gebeurt, zoals technische- en monitoring-teams, en taalgebiedcoördinatoren die ons helpen met zaken als discussies met ethische commissies en culturele kwesties op specifieke onderzoekscentra.

In het onderzoeksveld wordt de ZvH vaak gezien als een pionier als het gaat om dergelijke netwerken en wereldwijde samenwerkingen. Enroll-HD en alles wat het te bieden heeft, wekt jaloezie bij onderzoekers werkzaam op het gebied van zeldzame ziekten over de hele wereld vanwege de omvang, consistentie en brede deelname.

#### Hoe denk je dat de zorg is beïnvloed door Enroll-HD?

Onderzoek en klinische zorg zijn nauw geïntegreerd binnen Enroll-HD - mensen worden misschien niet routinematig beoordeeld op geestelijke gezondheid of cognitieve problemen in een huntingtonkliniek, maar ze worden beoordeeld als onderdeel van Enroll-HD. Als tijdens de Enroll-HD-metingen een mogelijk probleem wordt signaleerd, kan dit een nuttige basis vormen voor discussie tussen de deelnemer en het klinische team. Voor mensen die deelnemen zonder motorische symptomen, kunnen zaken die anders misschien niet zijn opgemerkt of besproken onder de aandacht van het klinische team worden gebracht, en dat is een kans voor ons om zorg, advies of informatie te geven aan mensen die normaal gesproken veel jaren tussen bezoeken hebben of misschien helemaal geen verwijzing naar een huntingtonkliniek hebben gezocht.

#### Hoe denk je dat het huntingtononderzoeklandschap de afgelopen 10 jaar is veranderd?

Een van de belangrijkste veranderingen, denk ik, is dat we veel meer georganiseerd zijn geworden, niet alleen in de manier

waarop we wereldwijd onderzoek doen, maar ook in onze prioriteiten stellen. Het grootste voorbeeld hiervan is duidelijk de komst van huntingtine-verlagende therapieën.

Ik had de eer om in 2015 de eerste dosis tominersen aan een onderzoeksdeelnemer te geven, en dat was het resultaat van minstens tien jaar ontwikkeling van dat medicijn, van het laboratorium tot dierproeven, tot aan het eerste onderzoek bij mensen. Hoewel de fase 3-studie van tominersen, GENERATION HD1, niet eindigde zoals we hadden gehoopt (zie artikel Lauren Boak), was dit de grootste studie die er ooit is geweest voor de ZvH en de dramatische en meest opmerkelijke prestatie was hoe snel we waren met het includeren van 800 deelnemers. Dat was voor een groot deel te danken aan de organisatie en de infrastructuur van Enroll-HD.

De ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten zal altijd een uitdaging blijven, maar de enorme Enroll-HD-database die kan laten zien hoeveel mensen potentieel beschikbaar zijn om te worden uitgenodigd voor studies op elk onderzoekscentrum, samen met de bijbehorende klinische data, trekt farmaceutische bedrijven naar de ZvH. Elke inspanning die wordt geleverd, levert een klein beetje munitie op voor onze strijd tegen de ZvH - en we weten dat het werkt, het levert enorme wetenschappelijke voordelen op en brengt ons een beetje dichterbij de dag dat we kunnen vieren dat de ZvH een behandelbare aandoening wordt.

*“Enroll-HD en alles wat het te bieden heeft, wekt jaloezie bij onderzoekers werkzaam op het gebied van zeldzame ziekten over de hele wereld vanwege de omvang, consistentie en brede deelname”*

*“De ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten zal altijd een uitdaging zijn, maar de enorme Enroll-HD-database... trekt farmaceutische bedrijven naar de ZvH”*

**Enroll!** is een uitgave van CHDI Foundation, Inc., een non-profit organisatie voor biomedisch onderzoek exclusief gewijd aan het gezamenlijk ontwikkelen van therapieën die substantieel ten goede zullen komen aan degenen die getroffen zijn door de ziekte van Huntington. Als onderdeel van die missie sponsort en beheert Stichting CHDI Enroll-HD. Meer informatie is te vinden op: [www.chdifoundation.org](http://www.chdifoundation.org)

**Redacteur: Simon Noble, PhD**

**Senior wetenschapsschrijver: Catherine Deeproose**

**Vertaler: Marloes Augusteijn**

**Lay-out: Gabriele Stautner, artifax.com**

**Enroll!** is gelicenseerd onder een Creative Commons Naamsvermelding-GelijkDelen 4.0 Unported licentie. Dit betekent dat iedereen de inhoud van **Enroll!** overal kan hergebruiken, zolang ze **Enroll!** benoemen en verwijzen naar [www.enroll-hd.org](http://www.enroll-hd.org)

