

Huntington – Krankheit

Neues zu Forschung und Therapie

Prof. Dr. med. Matthias Dose
Facharzt für Psychiatrie/Psychotherapie
Ehem. Isar-Amper-Klinikum- Taufkirchen
Huntington-Zentrum-Süd
Jetzt: kbo-Berater für Huntington-Krankheit
und Autismus

E-Mail: matthias.dose@kbo.de

Telefon: 089/4562-2231 oder

08084/934-212

Zu Fakten und Geschichte

THE
MEDICAL AND SURGICAL REPORTER.

No. 789.]

PHILADELPHIA, APRIL 13, 1872.

[Vol. XXVI.—No. 15.

ORIGINAL DEPARTMENT.

Communications.

ON CHOREA.

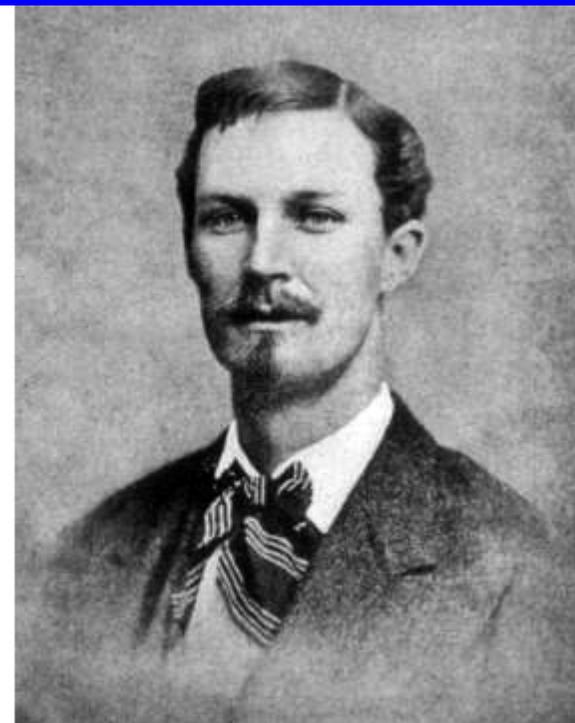
By GEORGE HUNTINGTON, M. D.,
Of Pomeroy, Ohio.

Essay read before the Meigs and Mason Academy of Medicine at Middleport, Ohio, February 15, 1872

Chorea is essentially a disease of the nervous system. The name "chorea" is given to the disease on account of the *dancing* propensities of those who are affected by it, and it is a very appropriate designation. The disease, as it is commonly seen, is by no means a dangerous or serious affection, however distressing it may be to the one suffering from it, or to his friends. Its most marked and char-

The upper extremities may be the first affected, or both simultaneously. All the voluntary muscles are liable to be affected, those of the face rarely being exempted.

If the patient attempt to protrude the tongue it is accomplished with a great deal of difficulty and uncertainty. The hands are kept rolling—first the palms upward, and then the backs. The shoulders are shrugged, and the feet and legs kept in perpetual motion; the toes are turned in, and then everted; one foot is thrown across the other, and then suddenly withdrawn, and, in short, every conceivable attitude and expression is assumed, and so varied and irregular are the motions gone through with, that a complete description of



Meilensteine der Huntington-Forschung

- 1872 George Huntington: On Chorea
- 1888 Beschreibung der „juvenilen Form“ durch Hoffmann
- 1908 Der Mendel'sche Erbgang wird erkannt
- 1911 Systematische Studien zur Erblichkeit (Davenport)
- 1933 Zwangssterilisation in Deutschland
(ab 1939 Tötung von Huntington-Kranken – Aktion T4)

Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses

Vom 14. Juli 1933

(Reichsgesetzblatt I S. 529)

Die Reichsregierung hat das folgende Gesetz beschlossen, das hiermit verkündet wird:

§ 1

(1) Wer erbkrank ist, kann durch chirurgischen Eingriff unfruchtbar gemacht (sterilisiert) werden, wenn nach den Erfahrungen der ärztlichen Wissenschaft mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist, daß seine Nachkommen an schweren körperlichen oder geistigen Erbschäden leiden werden.

(2) Erbkrank im Sinne dieses Gesetzes ist, wer an einer der folgenden Krankheiten leidet:

1. angeborenem Schwachsinn,
2. Schizophrenie,
3. zirkulärem (manisch-depressivem) Irresein,
4. erblicher Fallsucht,
5. erblichem Weitsinn (Huntingtonsche Chorea),
6. erblicher Blindheit,
7. erblicher Taubheit,
8. schwerer erblicher körperlicher Mißbildung.

(3) Ferner kann unfruchtbar gemacht werden, wer an schwerem Alkoholismus leidet.

Figure 11.6 Excerpt from the compulsory sterilization law of 14 July, 1933 in Nazi Germany. HD is specifically listed as one of the indications.

Meilensteine der Huntington-Forschung

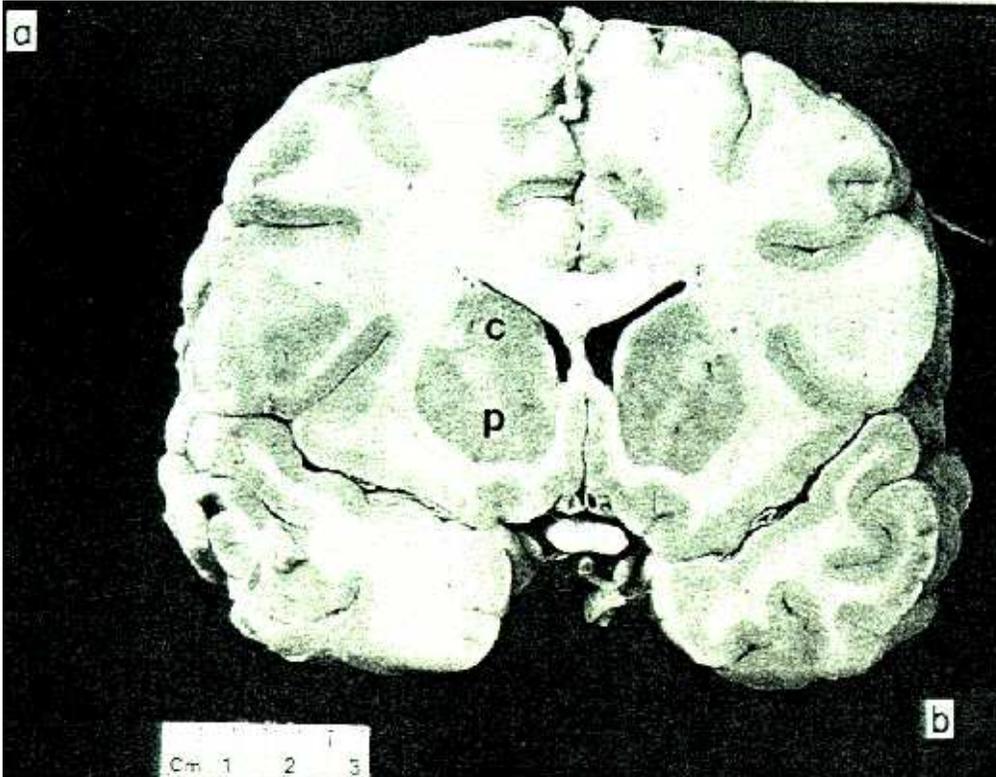
- 1967 Komitee zur Bekämpfung der Huntington-Krankheit; Gründung der Huntington-Forschergruppe im WFN
- 1983 Lokalisation des HK-Gens auf dem kurzen Arm von Chromosom 4
- 1993 Isolierung des Gens (seitdem direkter „Gentest“ möglich). Seitdem: Suche nach Heilbehandlung bzw. neuroprotektiven Substanzen
- 2015 Beginn der ISIS-HTT_{RX} – (Phase I) Studie

Was ist die Huntington-Krankheit?



„This land is your land, this land is my land...“

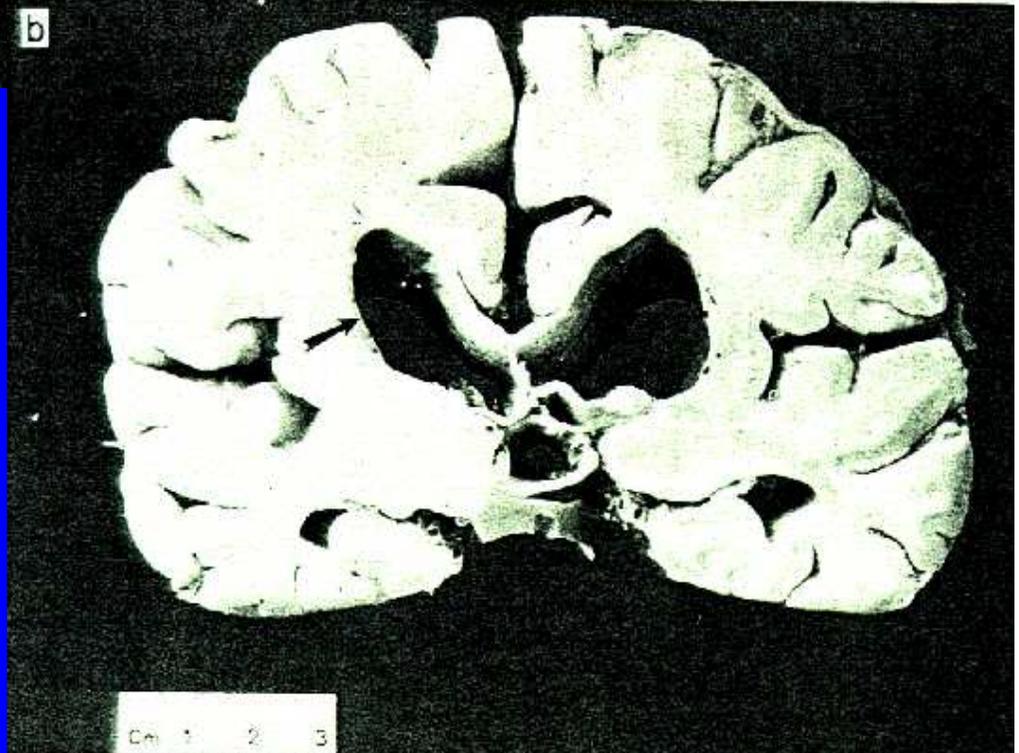
New York World-Telegram and the Sun



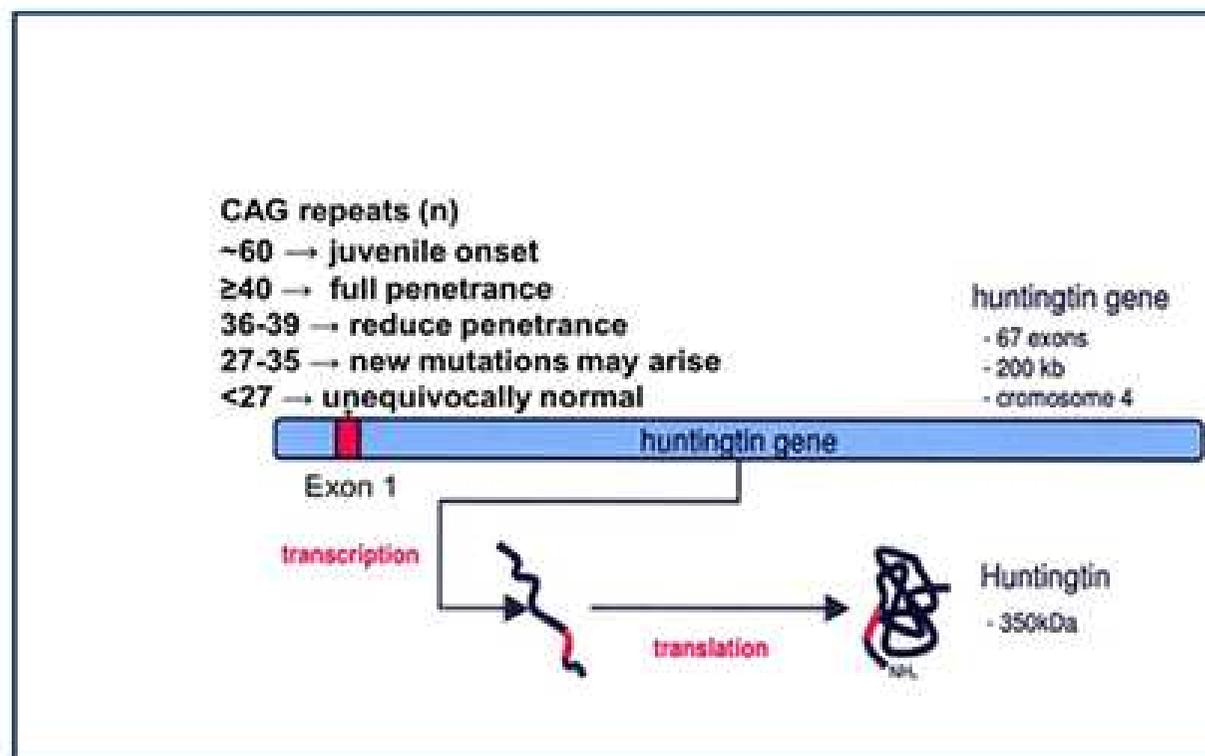
b) Coronal section through HD brain, note the degree of atrophy in both the caudate nuclei (arrow) and the cerebral cortex. Courtesy of Drs J. Neal and G. Cole, Cardiff.

Figure 5.3

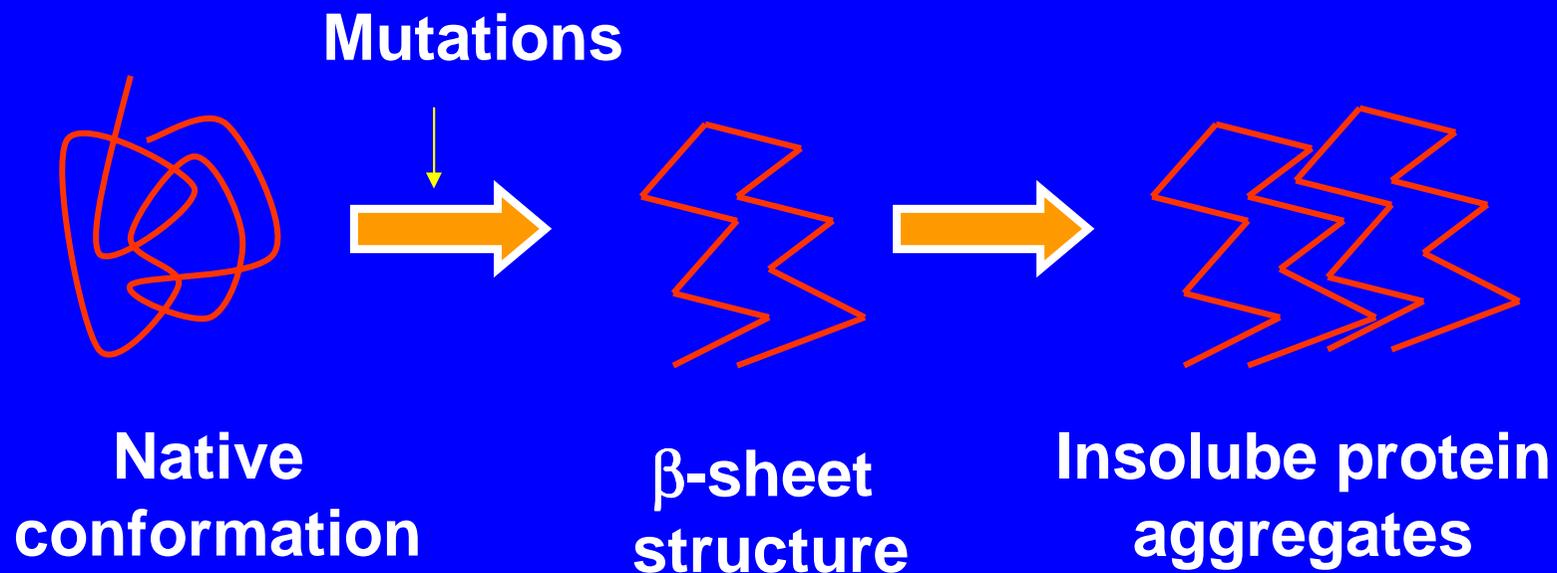
a) Coronal section through the frontal lobe of a normal brain to show the caudate nucleus (c) and putamen (P).



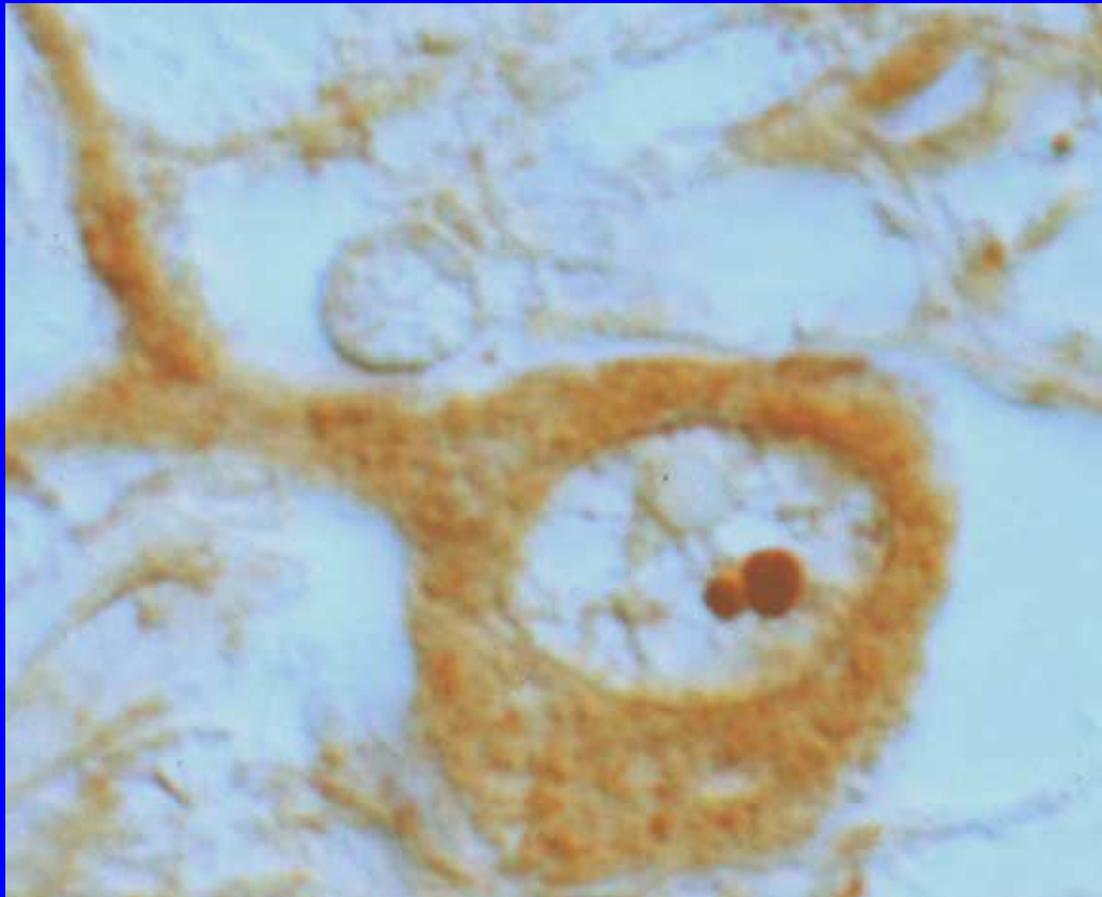
HD: A Monogenetic Disorder with Full Penetrance



Verlängerter poly-Glutamatstrang führt zu Strukturveränderungen des Huntingtin

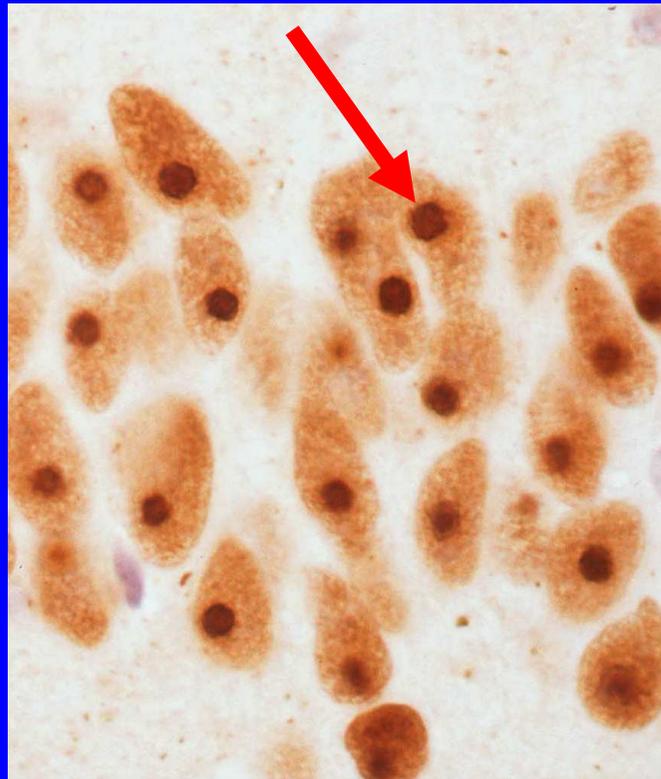


**...das führt zu „Ablagerungen in
(Nerven-) Zellen**

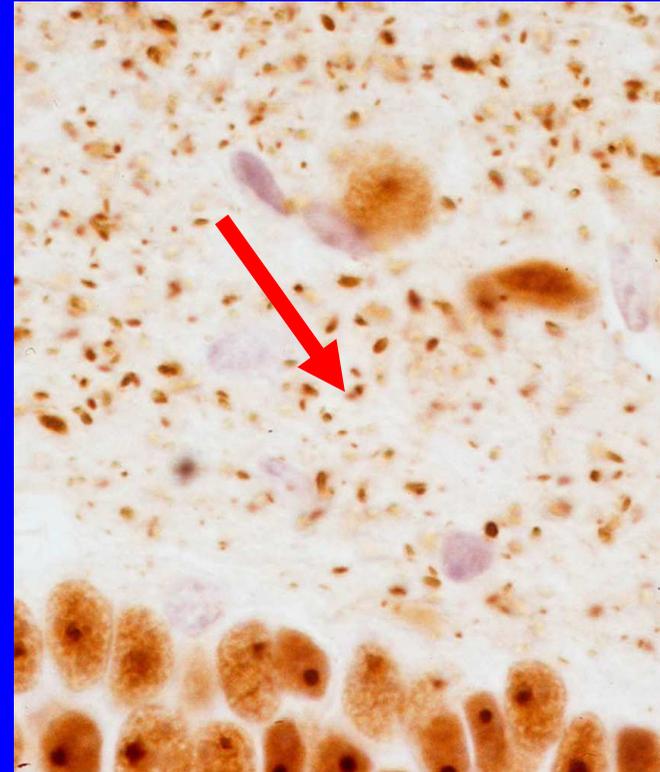


...sowohl im Zytoplasma wie im Zellkern

**R6/2
12 weeks**



CA1



2B4

CA4

Repeat-Zahl und Erkrankungsrisiko

Repeat count	Classification	Disease status	Risk to offspring
<26	Normal	Will not be affected	None
27 – 35	Intermediate	Will not be affected	Elevated but <<50%
36 – 39	Reduced Penetrance	May or may not be affected	50%
40+	Full Penetrance	Will be affected	50%

Quelle: Walker, F.O. (2007): Huntington's disease. *Lancet* 369 (9557): 218–28 [220]. doi:10.1016/S0140-6736(07)60111-1. PMID 17240289.

Was ist die Huntington-Krankheit?
Und wann und wie beginnt sie?

Gene bedeuten viel, aber nicht
alles....

Krankheitsbeginn

226

7 Zerebrale Erkrankungen

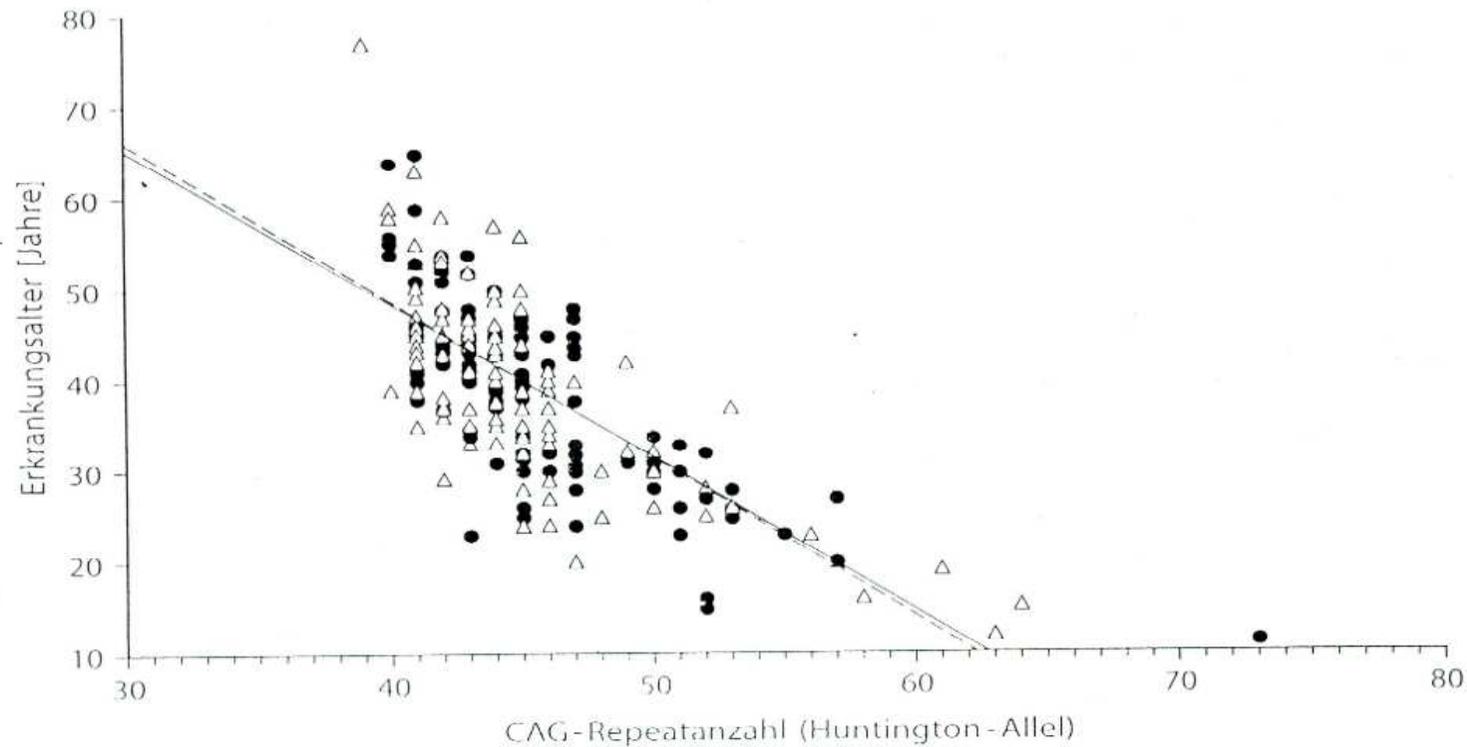
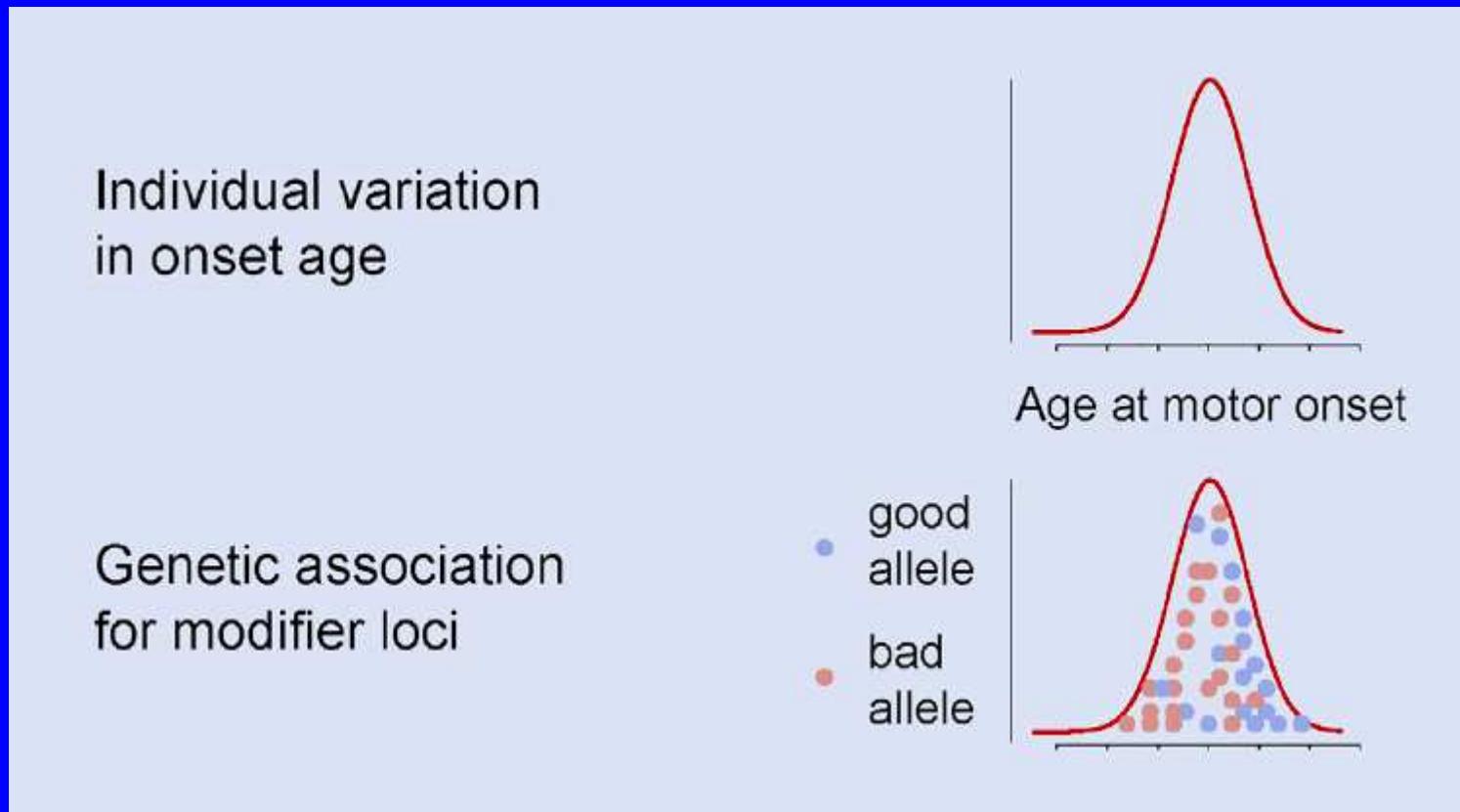


Abb. 7.35. Inverse Korrelation der CAG-Repeatgröße des Huntington-Allels mit dem Erkrankungsalter bei 200 deutschen Huntington-Patienten (*Punkt* weiblich; *Dreieck* männlich). Obwohl die Abhängigkeit des Erkrankungsalters von der expandierten CAG-Repeatlänge statistisch signifikant

Etwa 50% der Unterschiede im Erkrankungsbeginn sind genetisch bedingt

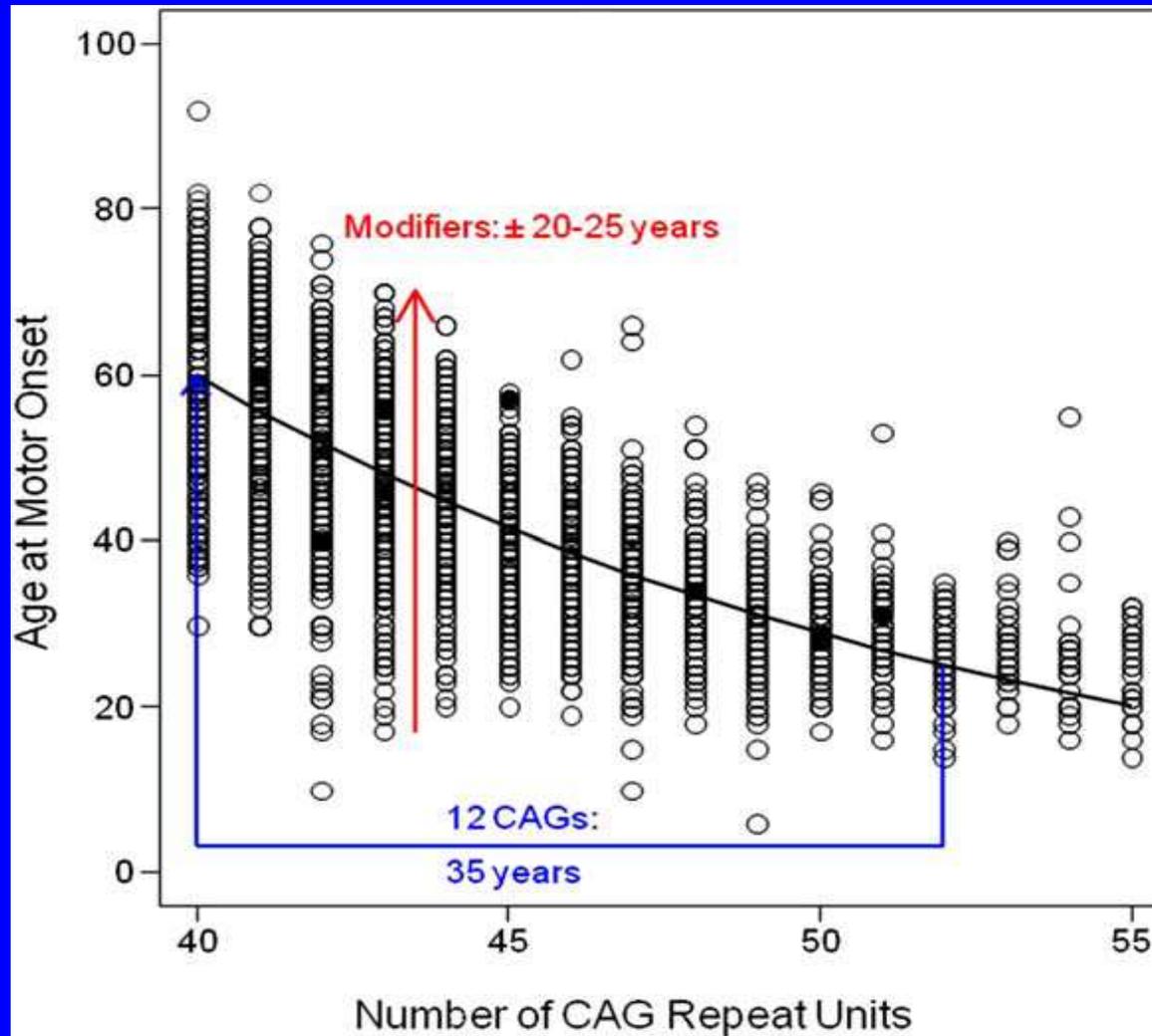


Modifikatoren - das Konzept/die Idee

Biertrinken sei die HK-Mutation
Bierbauch sei die HK
Zeit vor dem Fernseher sei der Modifikator



Modifikatoren haben kollektiv einen grossen Effekt



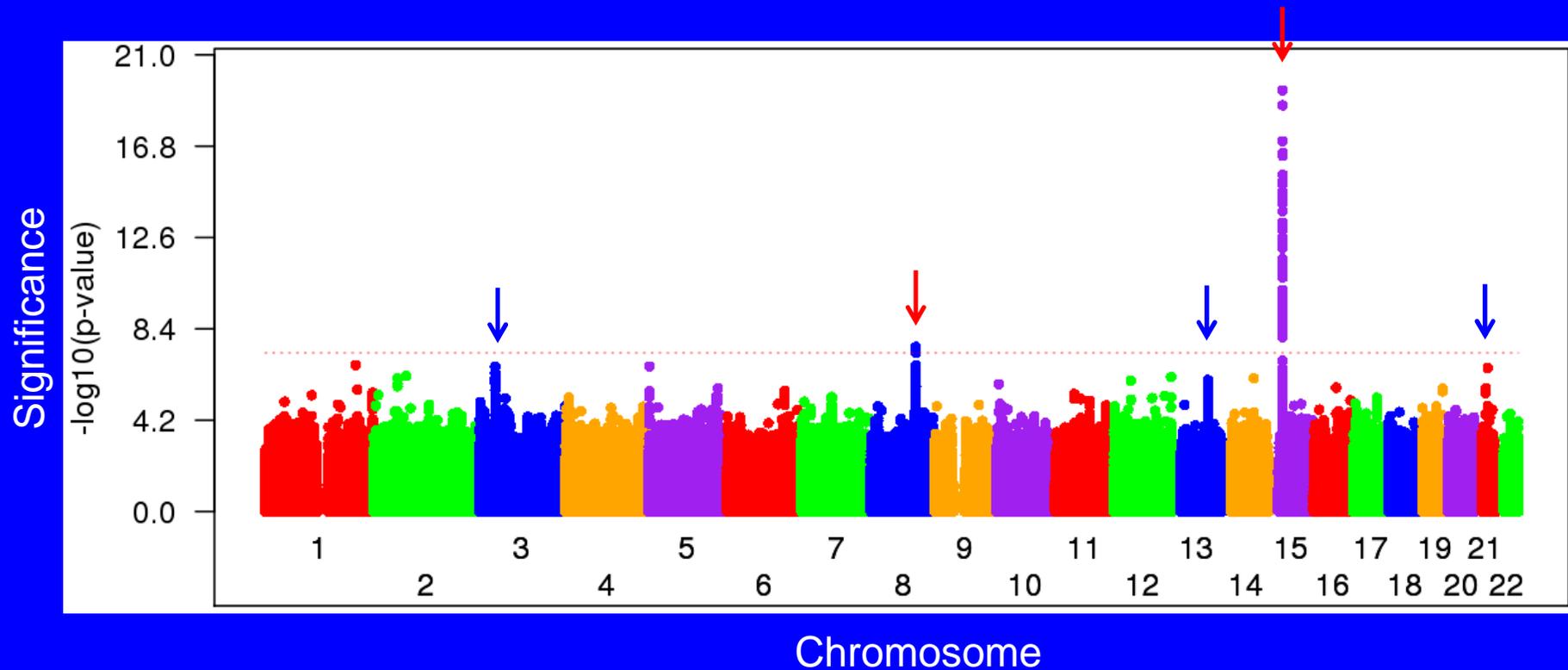
GWA analysis to discover genetic modifiers of HD

Subjects: HD subjects (~4,000) with European ancestry and CAG 40-55 from MGH HD Center, HD-MAPS, PREDICT-HD, and EHDN

Phenotype: Residual age at onset of motor signs

Genotype: Minor allele count of a given SNP (after QC, ~ 8 million SNPS)

Statistical framework: Single SNP analysis using linear mixed effect model to correct relationship

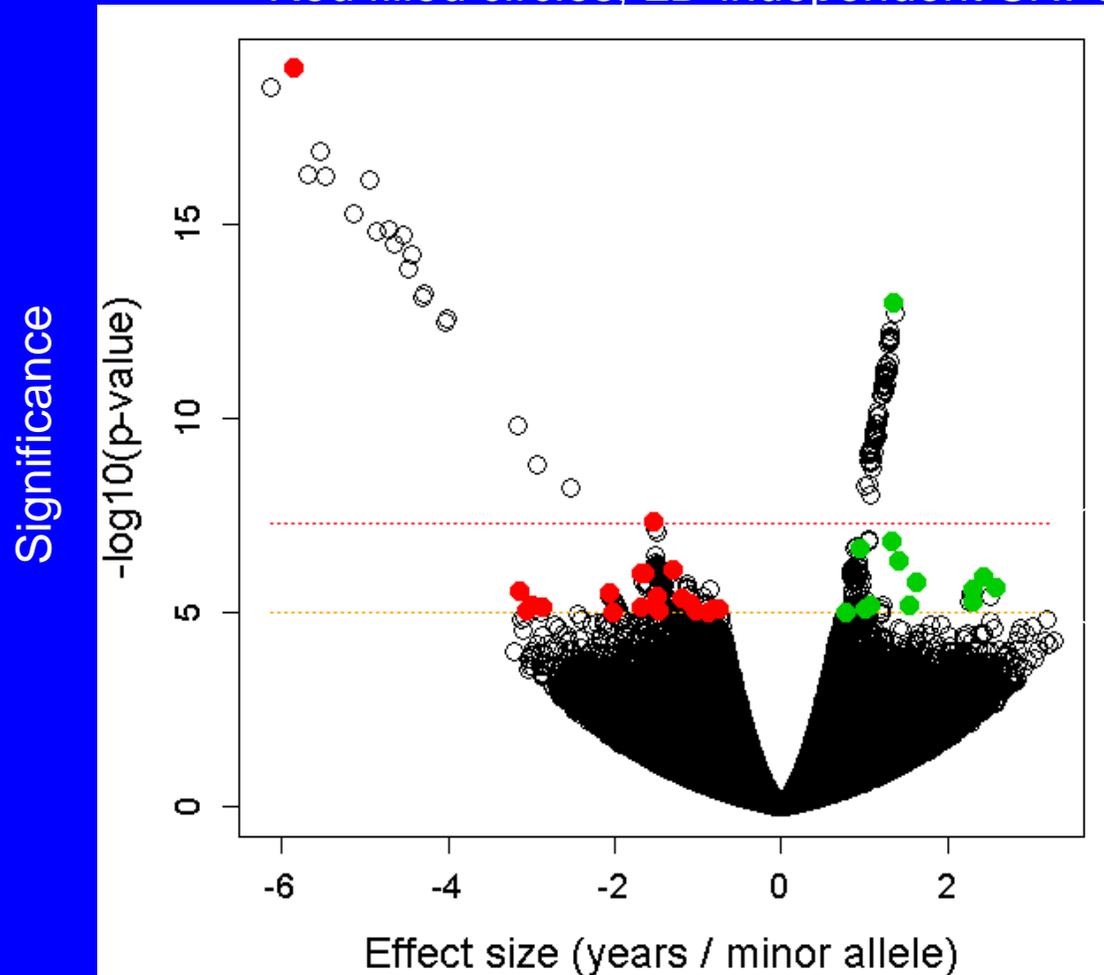


Genome-wide significant signals at Chr15 and Chr8

Distribution of effect sizes of SNPs

Each circle represent a SNP

Red filled circles, LD-independent SNPs



Genome-wide significance
(p-value < 0.0000005)

Suggestive significance
(p-value < 0.00001)



‘Schlechte’ Gene lassen die HK bis zu 6 Jahre früher beginnen, ‘gute’ 1,5 Jahre später

Krankheitsdauer:

10-17 Jahre ab Krankheitsbeginn

Stand 1995/96 : 17,6 Jahre;

aber: über 50 % einer Patientenpopulation in
Süd-Wales (n=204) waren zum

Untersuchungszeitpunkt 15 Jahre und länger erkrankt!

Todesursachen:

Pneumonie (bis 42 %)

Herz-Kreislaufversagen (33 %)

Suizid, Unfälle (5 %)

Krebs (3 %)

Symptome der Huntington-Krankheit und ihre Behandlung

- Psychiatrische Symptome
- Verhaltensprobleme
- Kognition
- Neurologische Symptome

Chorea ist nur die Spitze des Eisbergs

Neurologie

Chorea, Bradykinesie,
Gangstörungen,
Augenbewegungen,
Dysarthrie, Schmerzen,

Psychiatrie

Depression, Antrieb,
Reizbarkeit, Aggression,
Zwänge, Dysphorie,
Labilität, Ängste, Psychose,
Suizidalität

Kognition

Aufmerksamkeit,
Verlangsamung,
Exekutive Funktionen,
Arbeitsgedächtnis,
Orientierung,
erkennen von Emotionen
Urteilsvermögen



Beginnt so die
Krankheit?

Symptomatische Therapie der
Huntington-Krankheit
- bisheriger Stand der Dinge

Medikamentöse Behandlung neurologischer Symptome

- Antihyperkinetika (Tiaprid, Tetrabenazin, Neuroleptika)
- Akinetische Symptome: Antiparkinson-Medikamente
- Antispastische Medikation: Muskelrelaxantien, Cannabidinol(?)
- Antikonvulsive Behandlung (CBZ, VPA)
- Analgetische Behandlung

Psychiatrischer Symptome und Verhaltensprobleme wie

- Depression/Manie
- Angst, Zwänge
- Wahnvorstellungen, Halluzinationen
- Abhängigkeit/Süchte
- dementielle Störungen
- Verhaltensstörungen (Reizbarkeit, Apathie, Aggressivität, Sexualstörungen)
- **werden – entsprechend bestehender Behandlungsleitlinien - behandelt mit**

- Antidepressiva (möglichst ohne anticholinerge Begleitwirkungen)
- Medikamenten gegen Manie (Valproat, Lithium, Antipsychotika/Neuroleptika)
- Anxiolytika (Opipramol, Bupropion)
- bestimmten Antidepressiva (Zwänge)
- Antipsychotika/Neuroleptika (Wahnvorstellungen, Halluzinationen)
- Abstinenz- und evtl. „anti-craving-Substanzen“ (Abhängigkeit/Süchte)
- Wirkung von „Antidementiva“ fraglich (dementielle Störungen)
- Stimmungsstabilisierenden, bzw. affektdämpfenden Medikamenten (Valproat, Antipsychotika/Neuroleptika)

Kognition

- im Verlauf der Huntington-Krankheit (und mit sensiblen neuropsychologischen Tests schon Jahre vor dem Auftreten motorischer Symptome nachweisbar) kommt es zu einer Beeinträchtigung sog. „höherer Hirnfunktionen“ (Kognition)
- Dimebon (ein Histaminantagonist) wurde als „Wundermittel“ bei kognitivem Abbau angepriesen
- Daher wurde das Medikament bei Huntington-Patienten untersucht

Randomized, double-blind, placebo-controlled study of dimebon in individuals with mild to moderate Huntington's disease

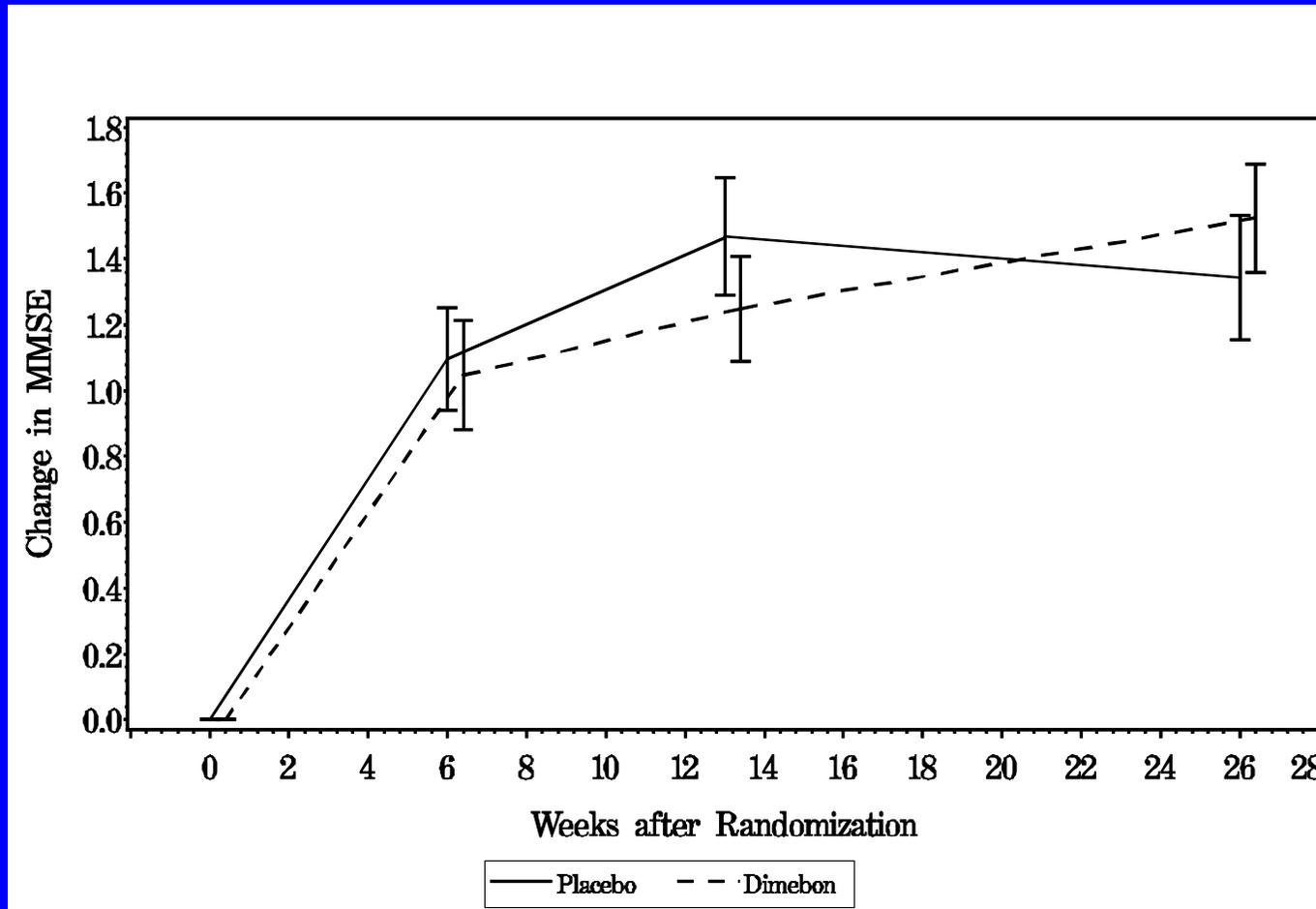


Prepared by Ray Dorsey, Karl Kieburtz and G. Bernhard Landwehrmeyer on behalf of the HORIZON investigators

**Late-breaking Presentation
September 14, 2011**

MMSE scores improved from baseline but did not differ between treatment groups...

Change in MMSE in dimebon vs. placebo groups



...ein entmutigendes Ergebnis?

- Nein, denn
 - mit der Studie konnte (durch die Wirkung von Placebo) gezeigt werden, dass auch viele andere Faktoren (z.B. die „soziale Stimulation“ und der Übungseffekt wiederholt durchgeführter Testuntersuchungen einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben

Deshalb noch einmal:
Gene bedeuten viel, aber nicht
alles....

Und deshalb:
Auch nicht medikamentöse
Behandlungsformen sind bei der
Huntington-Krankheit wichtig!

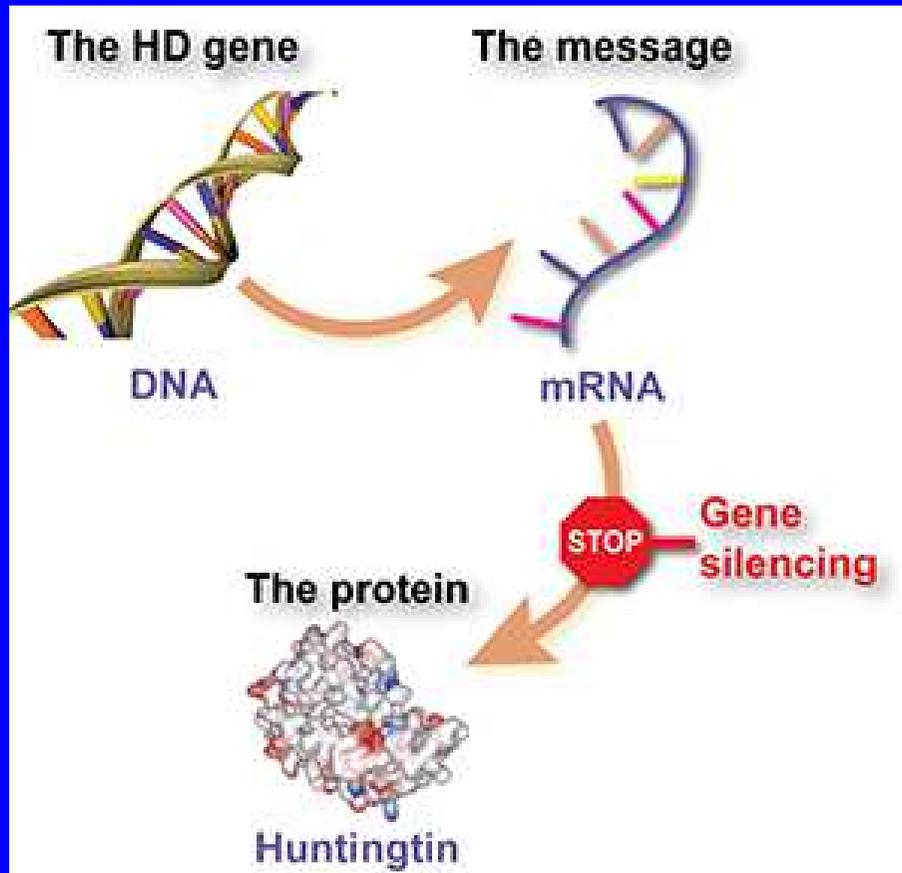
Andere Therapieverfahren

- Ergotherapie
- Kreativtherapien (Kunst-, Musiktherapie)
- Logopädie
- Physiotherapie
- Bewegungs- und Tanztherapie
- Selbsthilfe

Was gibt es Neues?

Das Wichtigste zuerst –
„kausale Therapieansätze“

Stummschaltung des HK-Gens



Stummschaltung des HK-Gens, 2015



In verschiedenen Modellen für die HK gelingt die Stummschaltung des HK-Gens mit Erfolg

40

Neuron
Article

Sustained Therapeutic Reversal of Huntington's Disease by Transient Repression of Huntingtin Synthesis

Holly B. Kordasiewicz,¹ Lisa M. Stanek,² Edward V. Wanczewicz,³ Curt Mazur,³ Melissa M. McAlonis,¹ Kimberly A. Pytel, Jonathan W. Artates,¹ Andreas Weiss,⁴ Seng H. Cheng,² Lamy S. Shihabuddin,² Gene Hung,³ C. Frank Bennett,³ and Don W. Cleveland^{1,*}

¹Ludwig Institute for Cancer Research and Department of Cellular and Molecular Medicine, University of California at San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093, USA

²Genzyme Corporation, 49 New York Avenue, Framingham, MA 01760, USA

³Isis Pharmaceuticals, 2588 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA

⁴Novartis Institutes for BioMedical Research, CH-4002 Basel, Switzerland

*Correspondence: dcleaveland@ucsd.edu

DOI 10.1016/j.neuron.2012.05.009

Journal of Huntington's Disease 2 (2013) 217–228
DOI 10.3233/JHD-130057
IOS Press

217

Research Report

Antisense Oligonucleotide-Mediated Correction of Transcriptional Dysregulation is Correlated with Behavioral Benefits in the YAC128 Mouse Model of Huntington's Disease

Lisa M. Stanek^{a,*}, Wendy Yang^a, Stuart Angus^a, Pablo S. Sardi^a, Michael R. Hayden^b, Gene H. Hung^c, C. Frank Bennett^c, Seng H. Cheng^a and Lamy S. Shihabuddin^a

^aGenzyme, a Sanofi Company, Framingham, MA, USA

^bCentre for Molecular Medicine and Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

^cIsis Pharmaceuticals, Carlsbad, CA, USA

Potent and Selective Antisense Oligonucleotides Targeting Single-Nucleotide Polymorphisms in the Huntington Disease Gene / Allele-Specific Silencing of Mutant Huntingtin

Jeffrey B Carroll¹, Simon C Warby^{1,*}, Amber L Southwell², Crystal N Doty², Sarah Greenlee³, Niels Skotte^{4,5}, Gene Hung³, C Frank Bennett³, Susan M Freier³ and Michael R Hayden²

Nucleic Acids Research Advance Access published August 19, 2013

Nucleic Acids Research, 2013, 1–17
doi:10.1093/nar/gkt725

Rational design of antisense oligonucleotides targeting single nucleotide polymorphisms for potent and allele selective suppression of mutant Huntingtin in the CNS

Michael E. Østergaard¹, Amber L. Southwell², Holly Kordasiewicz¹, Andrew T. Watt¹, Niels H. Skotte², Crystal N. Doty², Kuljeet Vaid², Erika B. Villanueva², Eric E. Swayze¹, C. Frank Bennett¹, Michael R. Hayden² and Punit P. Seth^{1,*}

ASO-HTT-Rx

- ASO-basierten Medikamente
- experimentelle Behandlungen bei
 - ALS (Lou-Gehrig oder Motor-Neuron-krankheit)
 - SMA (Spinale Muskelatrophie)
- keine Berichte über Probleme mit der Sicherheit.

ASO-HTT-Rx

- "Antisense-Oligonukleotide"
- Dringen in Zellen ein, klammern sich an die mutierte Huntingtin-RNA-Nachrichtf und bauen sie ab
- Wenn es funktioniert, wird verhindert, dass das Huntingtin-Protein hergestellt wird
- "Huntingtin-Absenkung" (kann inzwischen gemessen werden)
- Möglichkeit, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen oder zu stoppen.

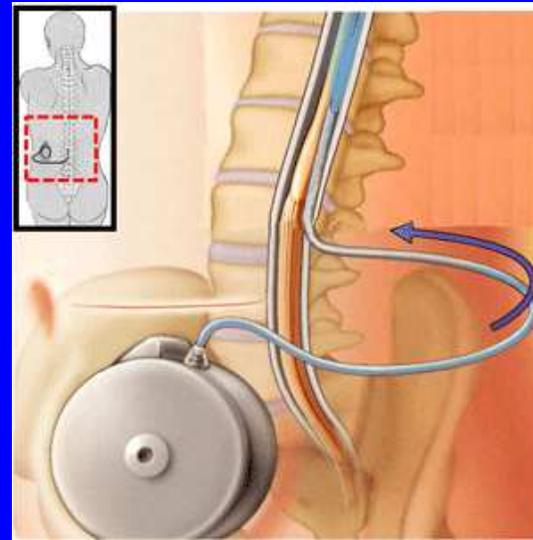
Was wird untersucht?

- ISIS-HTT_{Rx} ist ein sogenanntes ‘Antisense Oligonucleotide’ (ASO) – ein Medikament, das aus DNS besteht und ALLE Formen des HK-Gens, normal und mutant unterdrückt (‘non-allele selective gene silencing’)

ASO-HTT-Rx

- Keine orale Einnahme
- Epidurale Applikation
- Intermittierende Behandlung: "Huntingtin-Urlaub"
 - Ziel, dem Gehirn eine Pause von den Schäden zu geben, die durch das mutierte Huntingtin-Protein verursacht werden.
- Einmal injiziert, dauert es etwa 4 bis 6 Wochen für ASO-HTT-Rx um seine Wirkung zu zeigen
- aus Tierstudien denken wir, dass die Stummschaltung dann für ca. 4 Monate andauert.
- Im Moment wird die Studie so entworfen, dass die Patienten die medikamentöse Behandlung einmal im Monat erhalten.

ASO-HTT-Rx





EUROPEAN **HUNTINGTON'S DISEASE** NETWORK

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to
Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and
Pharmacodynamics of Multiple Ascending Doses of
Intrathecally Administered ISIS-HTT_{RX} in Patients with Early
Manifest Huntington's Disease
(PI: Sarah Tabrizi, London)



EUROPEAN **HUNTINGTON'S DISEASE** NETWORK

Es geht um **SICHERHEIT** und
Verträglichkeit
(‘Phase I Studie’)

Einspritzung in den Nervenwasser- raum ('lumbale intrathekale Injektion')

- Wie oft?
 - Letztendlich vermutlich vierteljährlich
- Wie lange dauert es, bis sich biologisch etwas verändert?
 - 4 – 6 Wochen
- Wie lange hält die biologische Wirkung vermutlich an?
 - ~4 Monate

Welche Frage wird mit dieser klinischen Prüfung beantwortet?

- Erste Anwendung dieses Therapeutikums beim Menschen
- Sicherheit und Verträglichkeit von mehreren Injektionen in den Nervenwasserraum

Risiken

- Risiken (trotz Verträglichkeit bei Tieren - Nagetieren und Affen)
 - ‘allergische’, von der körpereigenen Abwehr vermittelte Reaktionen
 - Erfahrung mit ASO bisher beschränkt auf ca. 100 Patienten mit anderen genetischen Erkrankungen des Gehirns, SMN2 & SOD1
 - Unerwünschte Folgen der Unterdrückung der normalen Form des HK-Gens (‘on-target SAEs’)

Der Studienplan

COHORT ENROLLMENT FLOWCHART

Cohort A
(N = 4)



↓ Review*

Cohort B
(N = 8)



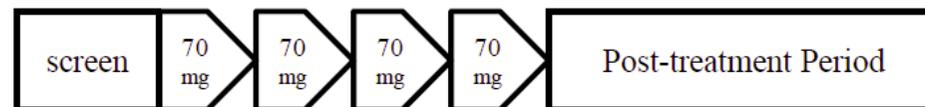
↓ Review*

Cohort C
(N = 8)



↓ Review*

Cohort D
(N = 16)



Weitere Fragen:

- Welche Konzentrationen des Wirkstoffs ISIS-HTT_{Rx} werden im Nervenwasser bestenfalls erreicht, wenn die Dosis erhöht wird? ('PK')
- Lassen sich biologische Wirkungen, z. B. die Senkung der HK-Eiweißes messen? ('Pharmacodynamic biomarker signals')



EUROPEAN **HUNTINGTON'S DISEASE** NETWORK

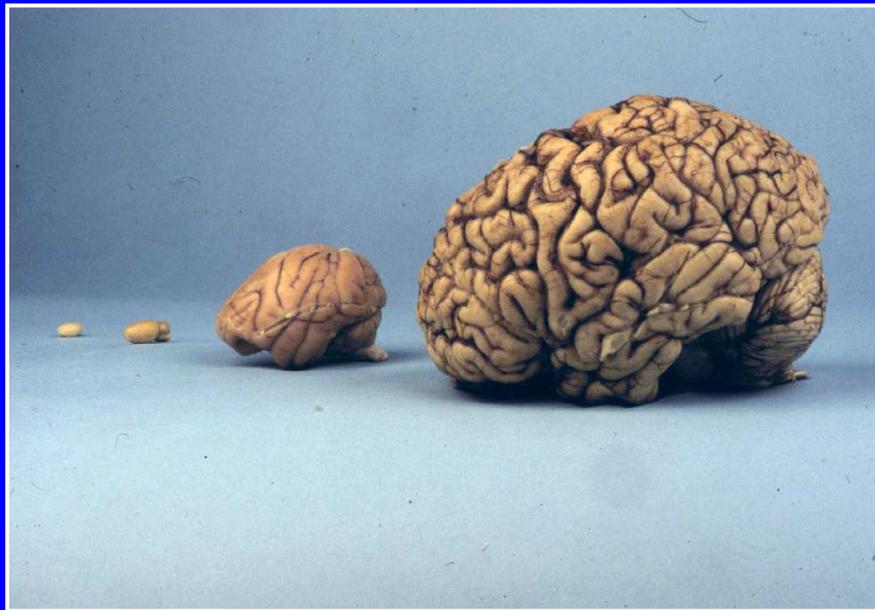
DIESE klinische Studie wird **NICHT** beantworten, ob sich der Zustand der so behandelten HK-Betroffenen im realen Leben verbessert

ISIS-HTT_{Rx}-Studie – eine besondere Phase I Studie

- Im Allgemeinen werden Phase I (erste Anwendung beim Menschen) mit gesunden Freiwilligen durchgeführt
- Nicht hier: Diese Medikamentenprüfung wird mit HK-Betroffenen und Placebokontrolliert durchgeführt
- Teilnehmende HK-Betroffene müssen in der Lage sein, die Risiken gut zu verstehen und alle Untersuchungen (auch NMR) mitmachen zu können – Stadium I

Die Herausforderungen

- Welche Gehirnanteile werden von intrathekal zugeführtem ISIS-HTT_{Rx} erreicht?



Offene Fragen:

- Wie gut werden die Zellen des Gehirns von ISIS-HTT_{Rx} erreicht?
 - Die Basalganglien/das Striatum?
 - Welche Anteile der Hirnrinde?
- Können Veränderungen im Sinne biologischer Effekte tatsächlich gemessen werden?
 - HK-Eiweiß im Nervenwasser?
 - HK-Eiweiß im Gewebe?

ISIS-Studie

- Kleine Studie mit 36 Teilnehmern weltweit
- Kurze Studie (14 Wochen Behandlung, weitere Beobachtung bis zur 29. Woche)
- Kurze stationäre Aufnahme zur Gabe des Medikaments ISIS-HTT_{Rx} unter guten Überwachungsmöglichkeiten



EUROPEAN **HUNTINGTON'S DISEASE** NETWORK

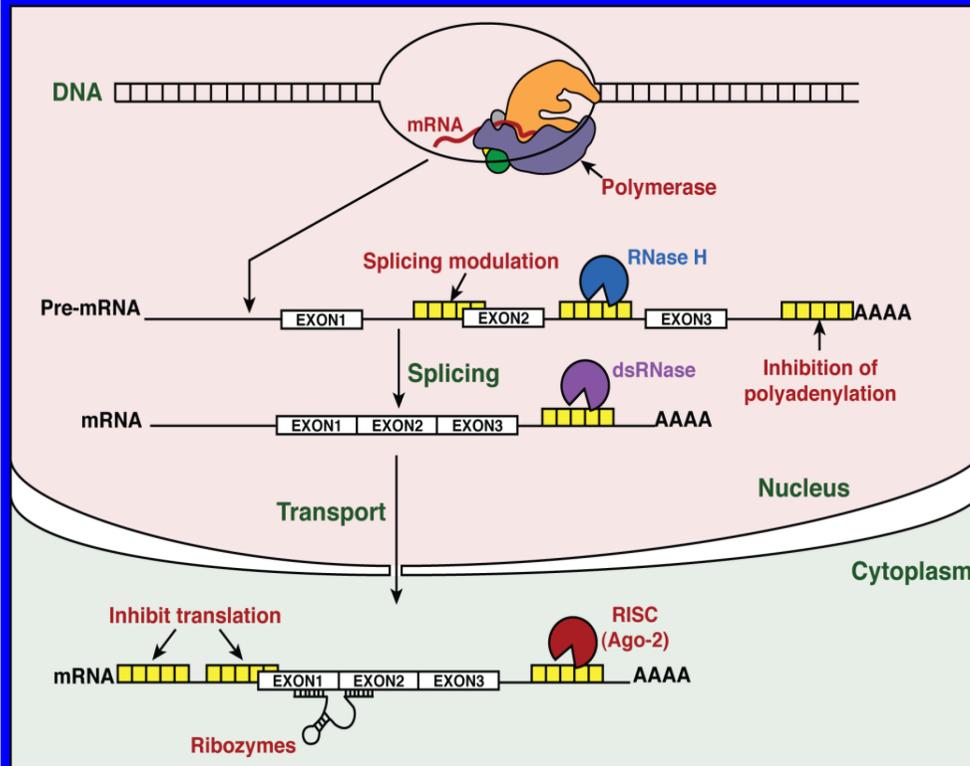
Wichtig: niemand verpasst das Boot,
wenn er/sie an **DIESER**
Medikamentenprüfung **NICHT**
teilnehmen kann



EUROPEAN **HUNTINGTON'S DISEASE** NETWORK

Es wird realistischer Weise mindestens ein Jahrzehnt brauchen, bis klar ist, welche Spielart der Behandlungsformen zur HK-Gen Stummschaltung sich für welchen HK-kranken am besten eignet und bis diese Therapien verschrieben werden können

Weitere Techniken zur Stummschaltung des HK-Gens



Bennett and Swayze, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2010. 50:259–93

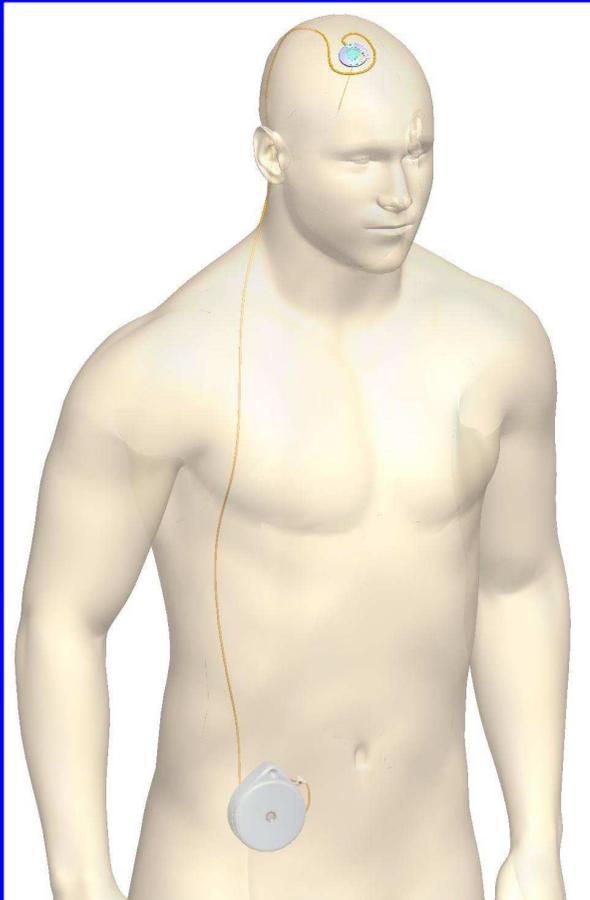
Antisense oligonucleotides (ASO)

- Einzelstrang von DNS
- Bildet einen DNA/RNA-Hybrid - Komplex
- Effektor: RNase H

Small interfering RNAs (siRNA)

- Einzelstrang von RNS
- Bildet einen RNA-Doppelstrang-Komplex
- Effektor: Dicer/RISC

siRNA: Gabe direkt in das Gehirn-gewebe mit Einsatz einer Pumpe



Description of Infusion Hardware

- **Intraparenchymal Catheter:** The IPa catheter was designed to be as minimally invasive as possible – improving tissue reaction response and minimizing backflow
- **Cranial Anchor:** The cranial anchor was designed to have a minimal profile, and connect the IPa catheter to the pump catheter
- **SynchroMed II Pump:** Implanted pump has 20 or 40 ml reservoir, is fully programmable and can accurately deliver drugs at rates from 0.04 to 14 $\mu\text{l}/\text{min}$

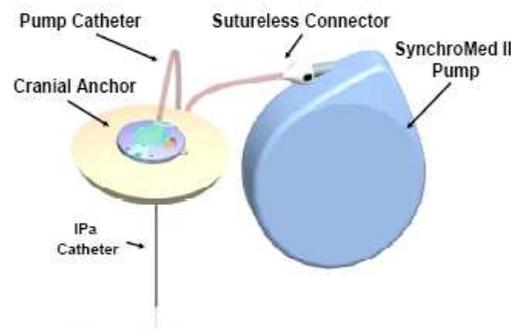


Figure 2(A): Chronic IPa delivery system components

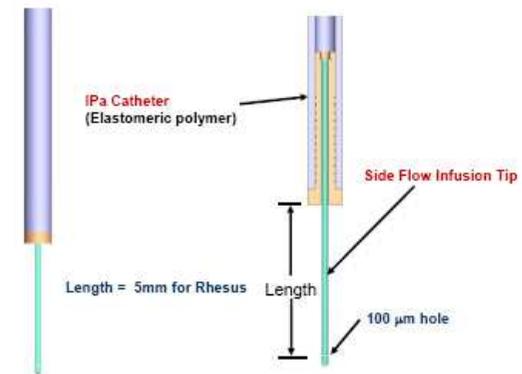
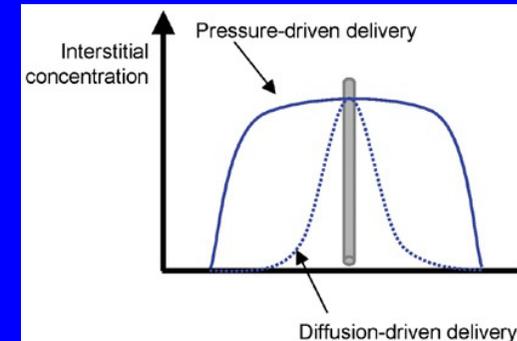
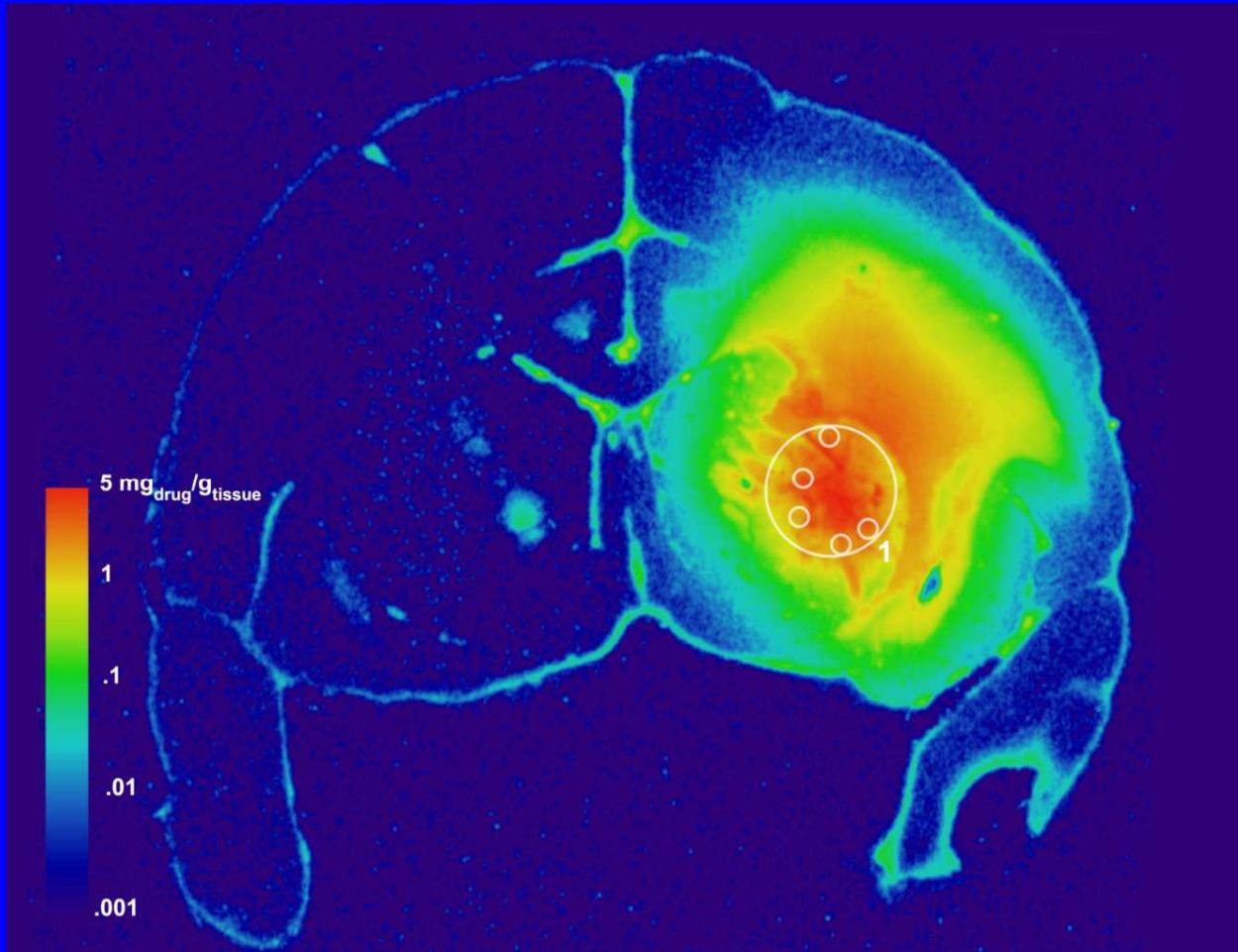


Figure 2(B): The end of the IPa catheter. The diameter of the infusion tip is 200 μm ; for reference a typical striatal neuron is 10 – 25 μm in diameter. The diameter of the IPa catheter is 1 mm.

Verteilung im Gehirn eines Affen beim Einsatz einer Pumpe ('convection enhanced delivery')



From Raghavan et al., Neurosurg Focus. 2006;20(3):E12

PK/PD

Punch #	% KD
1	39%
2	28%
3	47%
4	51%
5	40%

Keystone: RNA Silencing., Jan 2010

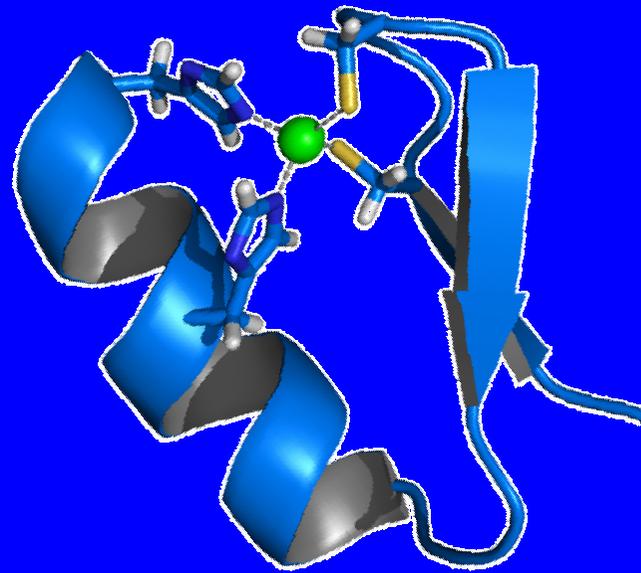
Einsatz von Viren als Weg zur Verabreichung ('Viren als Vektoren')



Adeno-Associated Virus (AAV)

- Nicht mehr teilungsfähiges Virus
- Nicht krankheitsverursachend
- Kann in Nervenzellen eintreten
- Herstellung und Aufreinigung zum Gebrauch bei Menschen/Patienten ist erprobt und gilt als sicher
- Eine einzige Anwendung konnte zur lebenslangen Stummschaltung des HK-Gens in den Zellen führen, die vom Virus erreicht werden

Die veränderte Form des HK-Gens kann gezielt unterdrückt werden: Zinkfinger-Protein

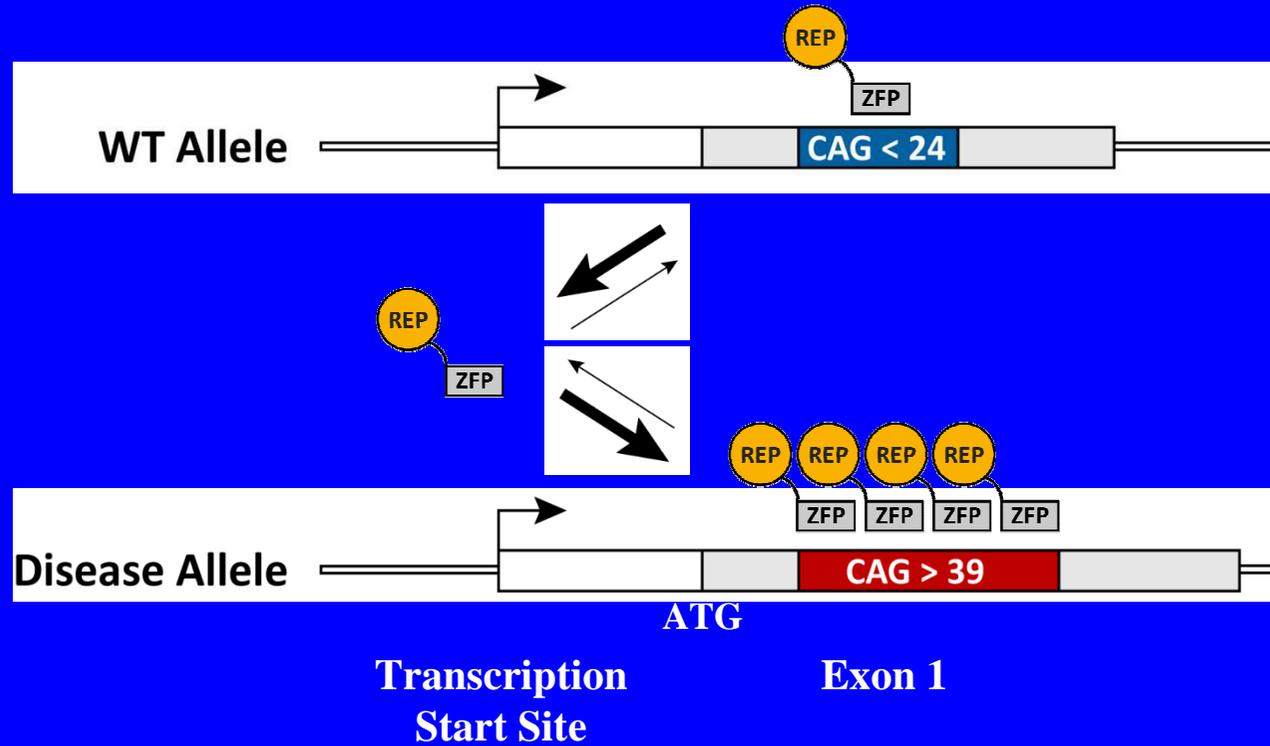


5' C A G 3'

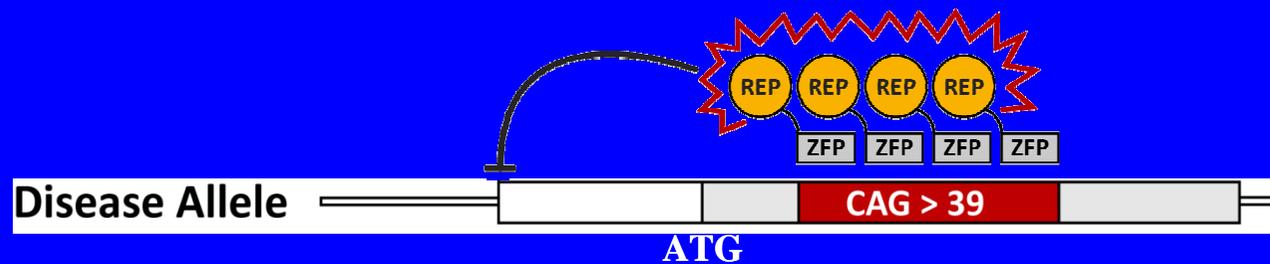
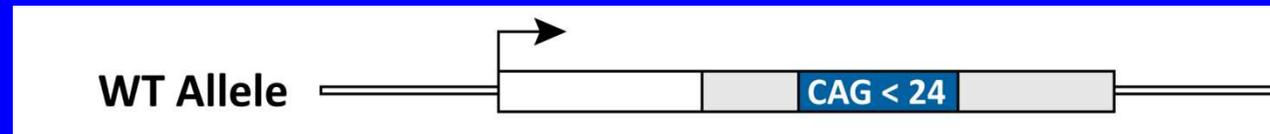


Sangamo
BioSciences

Wie geht das?



Wie geht das?



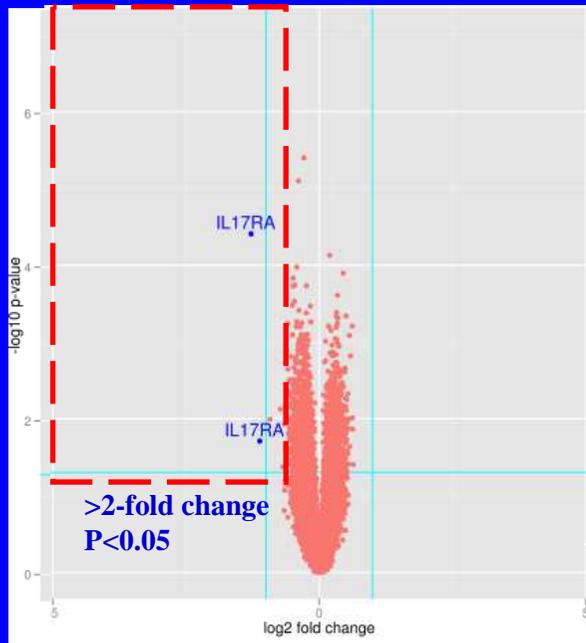
Transcription
Start Site

Exon 1

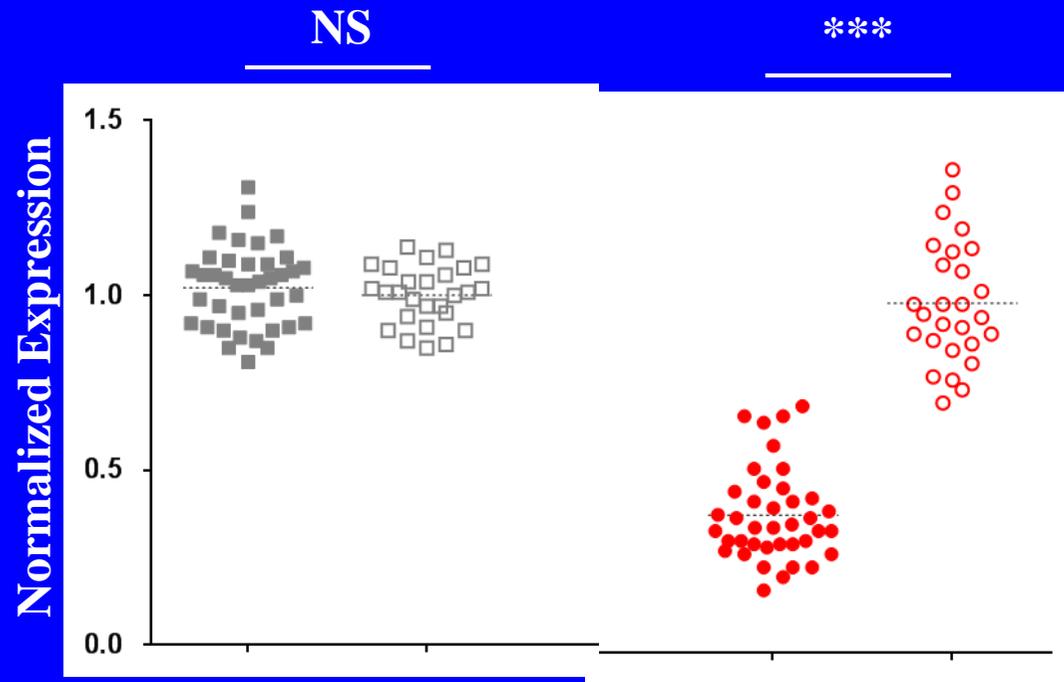


Die Selektivität ist hoch

ZFP vs
GFP



AAV2/6
qPCR



Mouse Htt

R6/2 Transgene

ZFP-induzierte Repression des mutant HK-Proteins in R6/2 Striatum



...und was gibt es sonst noch Neues?



EUROPEAN **HUNTINGTON'S DISEASE** NETWORK

Pride-HD: a Dose-Range Finding Study
Evaluating the Efficacy and Safety of
Pridopidine



PRIDE-HD

- PRIDE-HD-Studie der Firma TEVA mit Pridopidine (ACR-16) wurde im Juni 2015 mit der Aufnahme des 400. Patienten abgeschlossen
- Die Wirkung von Pridopidine auf motorische Symptome wird untersucht
- Eine Auswertung der Ergebnisse steht noch aus



EUROPEAN **HUNTINGTON'S DISEASE** NETWORK

PDE-10A inhibitor PF-02545920
Apache & Amarvllis Trials



Amaryllis

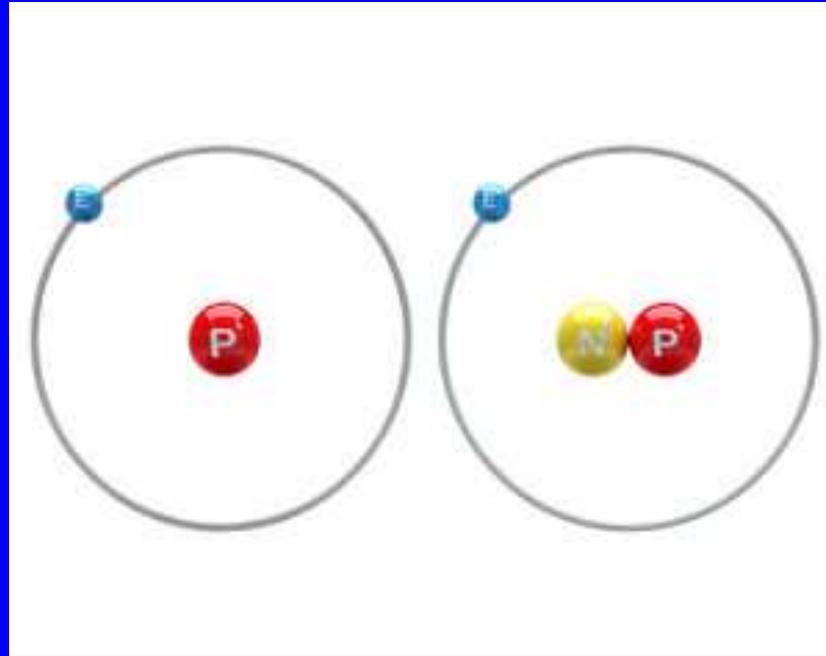
- Die Firma Pfizer hat eine Studie mit einem neuen Medikament durchgeführt, das über eine Hemmung des Enzyms PDE10A wirkt
- Das Medikament soll gestörte synaptische Übertragungsmechanismen verbessern
- Die Wirkung des Medikaments auf motorische Symptome (UHDRS-TMS, Q-Motor), kognitive und psychiatrische Symptome wird über 6 Monate untersucht
- Auswertung der Studie steht noch aus

SD-809

AUSPEX-Studien

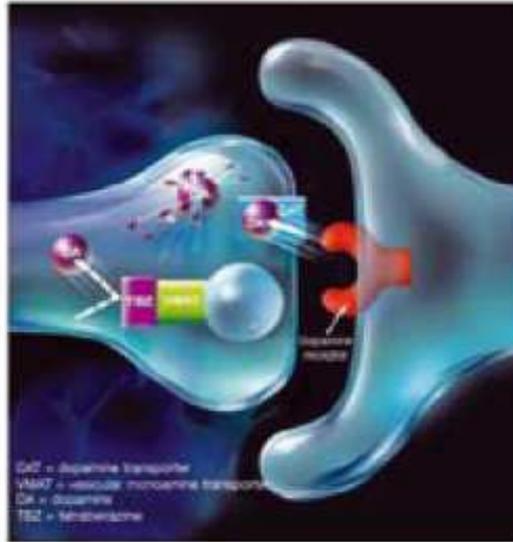
- bei SD-809 handelt es sich um modifiziertes Tetrabenazin (Deuterium – Tetrabenazin), das im Körper eine gegenüber Tetrabenazin (Nitoman®) verlängerte Wirkungszeit und weniger Nebenwirkungen haben soll

Deuterium-Tetrabenazin



- SD-809 enthält Deuterium (rechts) anstelle von normalen Wasserstoff (links). Deuterium ist schwerer, weil es ein zusätzliches Neutron hat, hier gelb dargestellt. Als ein Ergebnis daraus wird das Medikament langsamer aus dem Körper entfernt

Wirkmechanismus Tetrabenazin



DAT = Dopamin Transporter
VMAT = Vesikulärer Monoamintransporter
DA = Dopamin
TBZ = Tetrabenazin

(Quelle+ Copyright: Cambridge Labs)

Tetrabenazin agiert als reversibler Inhibitor der Monoamin-Aufnahme in die granulären Vesikel der präsynaptischen Neurone [59; 62] indem es an den vesikulären VMAT2-Transporter bindet und somit die Verfügbarkeit von Monoaminen im Zytoplasma einschränkt. Solche von Tetrabenazin beeinflussten Neurotransmitter sind Dopamin, Serotonin und Noradrenalin (Abb. 2).

Teva Announces FDA Acceptance of NDA for SD-809 for Treatment in Huntington Disease

- Aug. 12, 2015-- Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (NYSE and TASE:TEVA) today announced that the New Drug Application (NDA) for SD-809 (deutetrabenazine) has been accepted by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of chorea associated with Huntington disease (HD)

Teva Announces FDA Acceptance of NDA for SD-809 for Treatment in Huntington Disease

- The NDA filing is based on positive results from two Phase-III studies, FIRST-HD and ARC-HD
- In the placebo-controlled, randomized FIRST-HD study, SD-809 reduced chorea in patients with HD
- Positive top-line data from the Phase-III, open-label ARC-HD study demonstrated that patients were able to safely convert from tetrabenazine, currently the only approved HD treatment, to SD-809 overnight with continued control of chorea

Teva Announces FDA Acceptance of NDA for SD-809 for Treatment in Huntington Disease

- The FIRST-HD study showed a favorable safety and tolerability profile, including low rates of depression, somnolence, akathisia/restlessness and anxiety. The safety and tolerability experience observed in the ARC-HD study was consistent with the experience observed in the FIRST-HD study. The most commonly reported adverse events in ARC-HD patients were somnolence, fall, and nasopharyngitis.



LEGATO-HD (Laquinimod)

- Laquinimod moduliert die Immunantwort des Körpers
- Es wurde bereits ausführlich bei Patienten untersucht, die an einer Multiplen Sklerose leiden
- Durch die von mutiertem Huntingtin verursachten Veränderungen im Gehirn kommt es zu einer Immunreaktion u.a. mit Aktivierung von Mikroglia und sekundären Botenstoffen und Wachstumsfaktoren im Gehirn.



LEGATO-HD (Laquinimod)

- Die Phase II Studie untersucht bei 400 Patienten in 45 Zentren weltweit (u.a. Berlin, Bochum, Münster, München, Ulm) die Verträglichkeit und mögliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufs von Laquinimod bei Huntington Patienten
- Der Effekt des Medikaments soll durch klinische Untersuchungen z.B. der Motorik (u.a. mit den Q-Motor Untersuchungen), der geistigen (kognitiven) Leistungsfähigkeit und der psychische Symptome erfasst werden
- Zudem wird erstmals in einer so großen Studie auch das Hirnvolumen aller Teilnehmer zu Beginn und am Ende durch eine MRT gemessen
- Die Studie dauert für jeden Teilnehmer ca. 1 Jahr.

IPSEN-Studie

- Die Firma Ipsen führt zurzeit eine Studie mit einem neuen Medikament durch
- Es soll über eine Beeinflussung der mitochondrialen Energieverwertung der Nervenzellen zu einer Verbesserung der motorischen Defizite der Huntington-Krankheit beitragen

IPSEN-Studie

- Gesucht werden männliche symptomatische Huntington-Patienten im Alter von 30-65 Jahren, die weitere Einschlusskriterien erfüllen.
- Informationen:
- www.ghi-muenster.de oder
- Tel. 0251 788788-0

EXERT-HD

Einstein-Studie

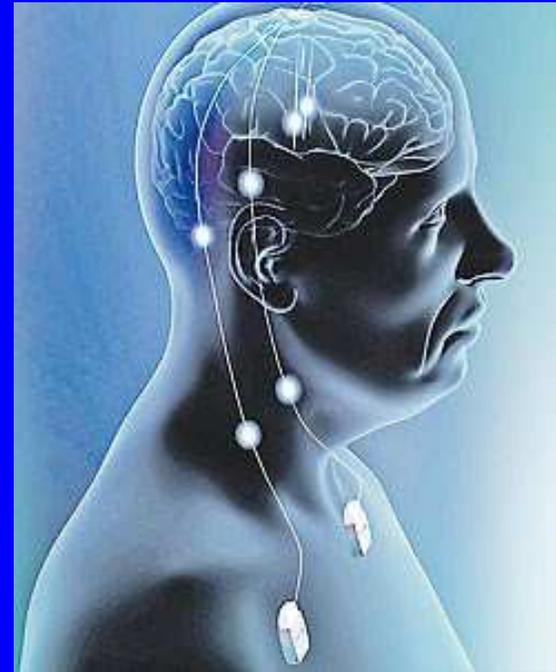
- Studie zur Wirkung von sportlicher Betätigung bei Huntington Krankheit
- Kontakte:
- EXERT-HD
 - George-Huntington-Institut Münster (Prof. Reilmann)
- Einstein-Studie
 - Neurolog. Uniklinik Ulm (Dr. Patrick Weydt)



EUROPEAN **HUNTINGTON'S DISEASE** NETWORK

Tiefenhirnstimulation bei der HK

Deep Brain Stimulation = Tiefenhirnstimulation





Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

HD



Medtronic

EUROPEAN HUNTINGTON'S DISEASE NETWORK

Studie in Deutschland gefördert von der DFG
(und von CHDI)
Studienleiter Jan Vesper

Deep Brain Stimulation = Tiefenhirnstimulation

zu untersuchen. Die Studie sucht Teilnehmer, deren unwillkürliche choreatische Bewegungen trotz medikamentöser Therapieversuche nicht ausreichend kontrolliert werden konnten. Die an der Studie beteiligten deutschen Zentren sind: Düsseldorf (Operation) mit den zuweisenden Zentren Bochum und Münster, Kiel (Operation) mit dem zuweisenden Zentrum Heiligenhafen, München LMU (Operation) mit dem zuweisenden Zentrum Taufkirchen, Freiburg (Operation) mit dem zuweisenden Zentrum Ulm, Berlin (Chirurgie) mit dem zuweisenden Zentrum

Charité Berlin. In der Schweiz wird zudem das HD-Zentrum in Bern an der Studie teilnehmen. Die Studie hat in Düsseldorf bereits begonnen und wird in Kürze in den anderen Zentren beginnen. Für Details wenden Sie sich bitte an die beteiligten Studienzentren.

Welche Fragen sollen beantwortet werden?



- Die Erfahrung mit der Tiefenhirnstimulation bei der HK sind begrenzt
- Welche Beschwerden können durch Tiefenhirnstimulation verbessert werden?
- Welche HK-Patienten (z.B. solche, deren Chorea besonders ausgeprägt ist)?
- Welche Stellen im Gehirn müssen erreicht werden?



Was alles nichts gebracht hat...

- **Derzeitige Studienlage Neuroprotektion**
- Für Coenzym Q 10 (600 mg/d) und Kreatin hatten sich in kleineren Studien Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit ergeben. Für beide Substanzen wurde jedoch jetzt die jeweilige große Hochdosis-Studie nach der Zwischenanalyse abgebrochen, da anhand der Daten keine Aussicht auf Erfolg bestand. Somit erscheint die weitere Einnahme von Coenzym Q10- oder Kreatin-Präparaten nicht sinnvoll
(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00712426>;
<http://huntingtonstudygroup.org/2care/>).

Was alles nichts gebracht hat...

- Valide negative Studienergebnisse liegen ferner vor für Riluzol, Baclofen, Idebenone, Lamotrigin, Remacemid, Ethyl-EPA (ungesättigte Fettsäuren), Latrepirdin (Dimebon) und Alpha-Tocopherol (Vitamin E).(3-6) Auch Minocyclin kann nicht empfohlen werden.(10)

Was alles nichts gebracht hat...

- Therapieverfahren, wie z. B. die stereotaktische Implantation von Stammzellen, sind weiterhin experimentell und werden in Studien evaluiert. In einer dieser Studien konnte bei drei von fünf Probanden eine kurze Stabilisierung beobachtet werden, bevor es zur Verschlechterung kam.(11) Auch in einer zweiten Langzeit-Studie konnte kein langfristiger, positiver Effekt gesehen werden (42).

Was alles nichts gebracht hat...

- In einer Phase II Studie (IIT Charité, PI Josef Priller) wurde das Grünteekonzentrat Epigallocatechingallat (ETON) untersucht
- Die Auswertung soll in Kürze vorliegen
- Derzeit muss von der Einnahme von Grüntee-Konzentraten außerhalb von Studien abgeraten werden, da mehrere Einzelfälle mit Verdacht auf eine Medikamenten-assoziierte Autoimmun-Hepatitis bekannt sind.

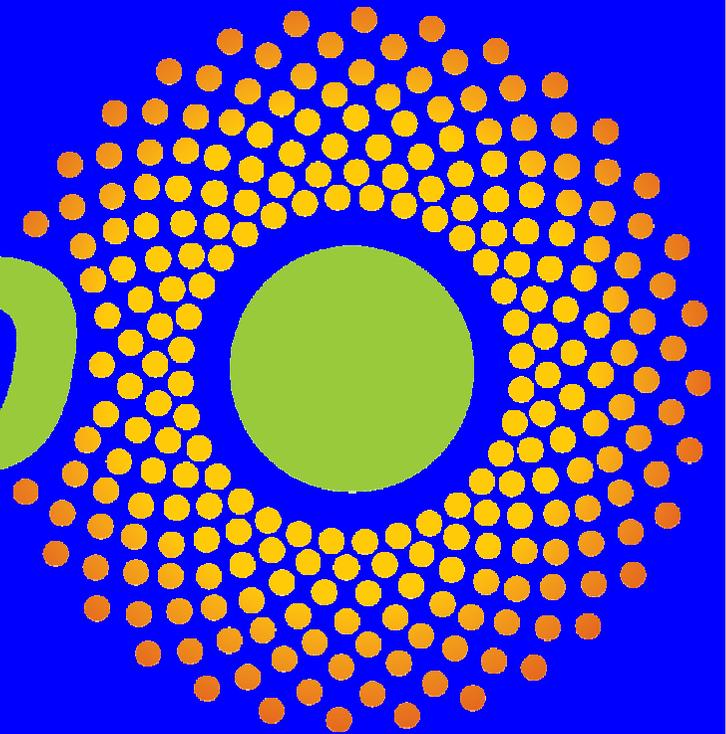
Was alles nichts gebracht hat...

- Bupropion bei Apathie
 - Studie von prof. Priller (Berlin)
 - Kein nachweisbarer Effekt

Und was kann ich tun?

Machen Sie mit bei ENROLL-HD –
(to enroll – “sich einschreiben”)

Enroll-HD



Was ist denn das – ENROLL-HD?

- Enroll-HD von der CHDI-Stiftung weltweit durchgeführt
- Leicht veränderte Fortsetzung der europäischen REGISTRY-Studie (Daten können übernommen werden)
- Klinische Verlaufsbeobachtung über Jahre
- Einmal jährliche Untersuchung
 - Klinisch (psychiatrisch, neurologisch, testpsychologisch)
 - Bei Einverständnis Blut-, Gewebeproben und bildgebende Verfahren
- Teilnehmen können
 - Risikopersonen (getestet, ungetestet)
 - Betroffene und
 - Angehörige

Enroll-HD erlaubt HK-Betroffene auf der ganzen Welt, an einer REGISTRY-artigen Studie teilzunehmen



- Zentren: 200+
- Länder: 27
- Sprachen: 16
- COHORT + REGISTRY Teilnehmer: ~15,000
- Visiten pro Monat: 600
- Neue Teilnehmer pro Monat: 200
- Weltweit einsetzbare elektronische Dokumentation mit Qualitätskontrolle und zentralem Biorepositorium

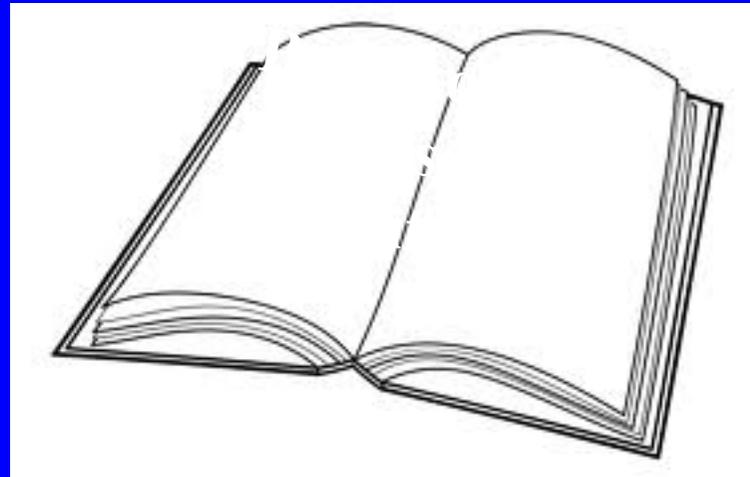
Wir wollen in den nächsten 5 Jahren 25.000 - 30.000 Teilnehmer einschliessen

Was ist bei Enroll-HD anders als bei REGISTRY?

- **Enroll-HD erfasst den Zustand von HK bei allen Teilnehmern vollständiger (,Core Assessments‘)**
 - Dauert für die Teilnehmer länger
 - Ist nützlicher für das Verständnis der HK
- **Enroll-HD ist als eine Plattform gedacht**
 - um die HK besser zu verstehen und präklinische und klinische Forschung besser zu verknüpfen (,Establishing traceability and validation of pathophysiological mechanisms identified in model systems of HD‘)

Enroll-HD hilft bei der Durchführung klinischer Therapieprüfungen

Teiln#1
Teiln#2
Teiln#3
Teiln#4
Teiln#5
Teiln#6
Teiln#7
Teiln#8
Teiln#9
Teiln#10
Teiln#11
Teiln#12



Teiln#2
Teiln#3

Teiln#5

Teiln#9

Teiln#11
Teiln#12

Teiln#13
Teiln#14

Was ist denn das – ENROLL-HD?

Wohin kann ich mich wenden?

- An alle Huntington-Zentren
- In Österreich
 - Dr. Seppi (Universitätsklinik Innsbruck)
 - Dr. Anna Holl (Universitätsklinik Graz)
 - Dr. Liliek (Christian-Doppler-Klinik Salzburg)
 - Wien? (leider keine Daten bei EHDN hinterlegt)
- Nützlich für Forschung, aber auch Betroffene:
 - Wer es wünscht wird über für sie/ihn relevante klinische Studien informiert

Also: Das Ziel ist klar im Blick



Wichtig ist jetzt, in den Bus einzusteigen



... und, wenn nötig, zu
schieben



Danke für's zuhören –
ich freue mich auf Ihre
Fragen!

Prof. Dr. med. Matthias Dose
matthias.dose@kbo.de