

Ein neuer und unerwarteter Therapieansatz für die Sichelzellerkrankung

Die **Sichelzellerkrankheit (SCD)** ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung, welche zur Gruppe der Hämoglobinopathien gehört. Während sie in manchen Gegenden gehäuft auftritt, ist sie in Deutschland sehr selten. In den meisten Fällen liegt der SCD eine homozygote Punktmutation des β -Globin-Gens zugrunde. Diese Mutation führt zur Expression des pathologischen Hämoglobin S (HbS). Das HbS hat eine deutlich verminderte Sauerstoffaffinität und polymerisiert im desoxygenierten Zustand. Durch die Polymerisation kommt es zur namensgebenden Verformung der Erythrozyten, welche mit einer reduzierten Flexibilität der Zellen und veränderten Oberflächeneigenschaften der Zellmembran einhergeht. Dies führt zu einer chronischen hämolytischen Anämie und durch die Adhäsion der Zellen am Endothel zu Vasookklusionen, welche sowohl akute als auch chronische Komplikationen bzw. Organschäden verursachen. Akute vasookklusiv Krisen gehen in der Regel mit stärksten Schmerzen einher und treten im Kindesalter vor allem im Bereich der Extremitäten auf. Zu den schweren akuten Komplikationen gehören unter anderem das akute Thoraxsyndrom sowie der ischämische Hirninfarkt. Als häufigste Folge rezidivierender Durchblutungsstörungen kommt es bei nahezu allen Patienten zu einer funktionellen Asplenie, welche mit einem deutlich erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Infektionen einhergeht.

Zur Vermeidung von Komplikationen ist die frühe Diagnose der SCD und der frühzeitige Therapiebeginn entscheidend. Die SCD ist von daher seit 2021 in das deutsche Neugeborenscreening aufgenommen. Als einziges krankheitsmodulierendes Medikament ist im Kindesalter zum aktuellen Zeitpunkt Hydroxycarbamid zugelassen. Hydroxycarbamid wirkt unter anderem über eine Erhöhung des HbF und veränderte Membraneigenschaften. Die signifikante Reduktion von Schmerzkrisen und schweren Komplikationen wie dem akuten Thoraxsyndrom unter Hydroxycarbamidtherapie sind gut belegt. Es wird somit als Erstlinientherapie für Patienten mit SCD eingesetzt. Bei schweren Komplikationen sowie vor großen Operationen kann ein Blutaustausch notwendig sein. Seit wenigen Jahren kann dieses Verfahren in der Leukapherese-Einheit des Uniklinikums maschinell durchgeführt werden.

Darüber hinaus existieren für Kinder, vor allem mit schweren Verläufen, keine alternativen medikamentösen Therapieoptionen. Eine neue vielversprechende Medikamentengruppe stellen die sog. Pyruvatkinase-Aktivatoren dar, die ursprünglich für den Pyruvatkinase-Mangel entwickelt wurden und bei dieser seltenen Erkrankung auch gute Effekte zeigen. Die Aktivierung der Pyruvatkinase führt zu einer erhöhten intrazellulären Energie und verbessert damit die Homöostase der Erythrozyten bzw. reduziert deren Hämolyse. Durch die Reduktion von Abfallprodukten der Glykolyse wird zudem die Sauerstoffaffinität gesteigert, was zur verminderten HbS-Polymerisation führt. In einer klinischen Phase 1 Studie mit erwachsenen SCD Patienten konnte gezeigt werden, dass es durch den Einsatz des PK-Aktivators FT-4202 (Etavopivat) zu einer signifikanten Erhöhung des Hb-Levels und zur Reduktion der Hämolyse kommt (Brown et al., ASH 2020; Forsyth et al., Clin Pharmacol Drug Dev. 2022). Eine neu angesetzte Phase 2 Studie soll nun die Sicherheit und die klinische Effektivität dieses PK-Aktivators bei Patienten im Alter ab 18 Jahren untersuchen. Wir werden als Prüfzentrum an dieser Studie teilnehmen und freuen uns, jungen erwachsenen Patienten mit schweren Verläufen unter Hydroxycarbamidtherapie eine vielversprechende Therapieoption anbieten zu können.

Am Zentrum für angeborene und erworbene Blutkrankheiten bieten wir die Betreuung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Sichelzellerkrankung, Pyruvatkinase-Mangel und anderen seltenen Bluterkrankungen an.

Informationen und Anmeldung: zkj.blutkrankheiten@uniklinik-freiburg.de

