

MODUL 3: THERAPIE DER SICHELZELLKRANKHEIT



MODUL 3: THERAPIE DER SICHELZELLKRANKHEIT

Prof. Dr. med. Selim Corbacioglu

Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Regensburg

Dr. med. Lena Oevermann

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

VNR: 2760909011598210017 | Gültigkeit: 05.01.2022 – 05.01.2023

1. EINLEITUNG

Die Sichelzellerkrankung (*Sickle Cell Disease*, SCD) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Hämoglobinopathie, die aufgrund einer Punktmutation im *HBB*-Gen (kodiert die β -Kette des Hämoglobin A [HbA]) eine Veränderung der Aminosäuresequenz verursacht (Glutamat zu Valin). Die Mutation führt zur Ausbildung des Sichelzellerhämoglobins (HbS). HbS-bedingt kommt es unter Hypoxie zu einer Polymerisation und zu einer Deformierung der Erythrozyten. Die Folge sind schwerwiegende und lebensbedrohliche Komplikationen durch die vermehrte Hämolyse, die zu Gefäßverschluss, Endotheldysfunktion und Inflammation mit nachfolgender Mikro- und Makroangiopathie führen [Rees et al. 2010]. Komplikationen manifestieren sich unter anderem kardiopulmonal, zerebrovaskulär, skeletal, hepatobilär oder okulär. Zu den charakteristischen Komplikationen gehören akute und chronische Schmerzkrisen, Infektionen, Milzsequestrationen, das akute Thoraxsyndrom (ATS) sowie langfristig eine systemische Vaskulopathie [Rees et al. 2010].

Die SCD tritt vor allem in Malaria-Endemiegebieten wie dem subsaharischen Afrika, dem Mittleren Osten oder Indien auf. Es wird vermutet, dass eine Sichelzellerträgerschaft einen gewissen Schutz vor Malaria bieten kann

[Aidoo et al. 2002, Piel et al. 2010]. Mit einer Prävalenz von bis zu 25 % findet sich der weltweit höchste Anteil an Menschen mit einer HbS-Heterozygotie in Afrika. In Europa sind vermutlich unter 1 % der Menschen davon betroffen [Wastnedge et al. 2018]. Aufgrund einer erhöhten Zuwanderung aus Gebieten mit hoher SCD-Prävalenz steigt der Versorgungsbedarf von Patienten mit SCD allerdings auch in Deutschland an [Kunz et al. 2017]. Neugeborenen-Screening, prophylaktische Infektionsvorsorge sowie ein umfassendes Komplikationsmanagement haben die medizinische Versorgung und insbesondere die Kindersterblichkeit der SCD verbessert [McClish et al. 2005]. Dennoch besteht für Patienten mit SCD immer noch eine über 20 Jahre geringere Lebenserwartung [DeBaun et al. 2019, Lubeck et al. 2019]. Eine frühzeitige Diagnose sowie eine multidisziplinäre Betreuung sind essenziell, um Morbidität und Mortalität zu senken. Bislang ist die SCD nur mittels einer Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen kurativ zu behandeln. Darüber hinaus zeigt die Gentherapie erste vielversprechende Ergebnisse. Den Patienten steht jedoch eine Vielzahl symptomatischer Therapien zur Verfügung [Kapoor et al. 2018, Neumayr et al. 2019].

Diese CME-Fortbildung soll Ihnen einen Überblick über aktuelle und neue Therapieoptionen der SCD verschaffen. Detailliertere Informationen zur Erkrankung erhalten Sie in den vorangegangenen CME-Modulen 1 und 2. CME-

Modul 1 behandelt die Themen Epidemiologie, Ursachen und Pathophysiologie sowie den Krankheitsverlauf der SCD. CME-Modul 2 beleuchtet wiederum die akuten Komplikationen der SCD und deren Behandlungsoptionen.

2. AKTUELLE THERAPIEOPTIONEN DER SICHELZELLKRANKHEIT IN DEUTSCHLAND

Im folgenden Kapitel werden die aktuell in Deutschland zugelassenen symptomatischen und kurativen

Therapieoptionen der SCD sowie prophylaktische Maßnahmen erläutert. Eine Übersicht dazu bietet Tabelle 1.

Tab. 1: Übersicht zu den aktuellen Therapieoptionen der Sichelzellerkrankung; modifiziert nach [Ataga et al. 2017, European Commission 2020, GPOH 2020, Kutlar et al. 2019a].

Therapie	Maßnahmen und Mechanismen	Wirkstoffklasse(n)	Wirkung und Ergebnisse
Prophylaxe und Basismaßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung und Schulungen • Infektionsprophylaxe • Impfungen (Pneumokokken, Meningokokken B / C, <i>Haemophilus influenzae</i>, Hepatitis B, Influenza) • Symptomatisches Schmerzmanagement 	<ul style="list-style-type: none"> • Impfstoffe • Antibiotika • Nichtsteroidale Antirheumatika • Opiode 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion von Septikämien durch bekapselte Erreger • Reduktion von Schmerzintensität
Hydroxycarbamid	<ul style="list-style-type: none"> • Produktion des HbF • Freisetzung von Stickstoffmonoxid • Reduktion der Polymerisation des Hämoglobins, Entzündungsreaktionen, Neutrophilen, Thrombozyten und Retikulozyten 	<ul style="list-style-type: none"> • Zytostatikum 	<ul style="list-style-type: none"> • Verringerung von Schmerzkrisen, ATS, Mortalität, Transfusionen, Hospitalisierungen
Transfusionen als Langzeittherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusionen • Austauschtransfusionen • <i>On-Top</i>-Transfusionen 	–	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserte Sauerstofftransportkapazität • Reduktion von Sichelzellen, Gefäßverschlüssen, oxidativem Stress, Entzündungsreaktionen und Hämolyse
Hämatopoetische Stammzelltransplantation	<ul style="list-style-type: none"> • Ersatz mit gesunden hämatopoetischen Stammzellen 	<ul style="list-style-type: none"> • Zelltherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Einzige kurative Therapieoption • Symptomfreiheit • Teilweise Revision systemisch vaskulärer Komplikationen • Revision der Eisenüberladung
Crizanlizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Beeinflussung der Zelladhäsion 	<ul style="list-style-type: none"> • Antikörper gegen P-Selektin 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion vasookklusiver Krisen und Verlängerung krisenfreier Phasen

ATS: akutes Thoraxsyndrom, **HbF:** fetales Hämoglobin

2.1. PROPHYLAXE UND BASISMASSNAHMEN

Komplikationen der SCD manifestieren sich in jedem Lebensalter. Patienten mit SCD und deren Angehörige sollten daher frühzeitig über die Erkrankung aufgeklärt werden. Lebensbedrohliche Komplikationen sollen so frühzeitig erkannt und durch eine umgehende Intervention verhindert oder in ihrer Schwere gemindert werden [GPOH 2020]. Eine akute, potenziell lebensbedrohliche Komplikation im Kleinkindalter ist die Milzsequestration. Sie kann sich bereits früh im Krankheitsverlauf innerhalb der ersten Lebensmonate manifestieren. Innerhalb einer Studie wiesen 35,5 % der Kinder durchschnittlich drei Milzsequestrationen auf. Dabei war das durchschnittliche Alter der untersuchten Kinder bei der ersten Milzsequestration etwa vier Jahre. 78 % der Patienten zeigten ein Wiederholungsrisiko [Ben Khaled et al. 2020]. Ein äußeres Kennzeichen ist das tastbare Anschwellen der Milz. Eltern wird daher empfohlen, eine regelmäßige Kontrolle der Milz mittels Abtastung durchzuführen, um im Falle einer Vergrößerung der Milz umgehend vorstellig zu werden. Hierzu wird eine dreimonatliche Wiederholung einer Schulung im Rahmen klinischer Untersuchungen im Kleinkindalter seitens des behandelnden Arztes empfohlen. Diese Schulungen sollten neben ersten Warnhinweisen der Milzsequestration auch erste Zeichen der Sepsis oder einer aplastischen Krise vermitteln. Eltern und Patienten sollen damit in die Lage versetzt werden, Hinweise wie eine Vergrößerung der Milz, Fieber oder eine Anämie erkennen, deuten und adäquat handeln zu können [GPOH 2020].

Weiterhin sind Patienten mit SCD besonders anfällig für Infektionen. Gründe sind unter anderem eine funktionelle Asplenie und eine gestörte Immunantwort auf Infektionen bekapselter Erreger [Ochocinski et al. 2020]. Die Asplenie und somit der Immundefekt kann bereits vor dem sechsten Lebensmonat auftreten. Die Blockierung der Milzgefäße durch die Anhäufung von Sichelzellen kann zu vasookklusiven Krisen in der Milz sowie zur Störung des Filtrationsprozesses des Blutes und somit der Entfernung von Erregern führen. Ebenso kann die bereits genannte Vergrößerung der Milz auftreten [Brown et al. 1994, Ochocinski et al. 2020]. Die Prävalenz daraus resultierender Infektionen mit Pneumokokken lag anhand einer umfassenden Meta-Analyse bei 1,9 % der

Patienten mit SCD bis zum 22. Lebensjahr. Das mittlere Alter der Betroffenen betrug dabei 4,8 Jahre. 61 % der Patienten wiesen eine Sepsis auf, 29 % der Patienten eine Infektion der unteren Atemwege [Oligbu et al. 2019]. Beratungsprogramme für Eltern von Kindern mit SCD sowie eine frühzeitige Infektionsprophylaxe verbessern den allgemeinen Gesundheitsstatus und sorgen für ein gesünderes Wachstum sowie eine starke Reduktion von Infektions- und Mortalitätsraten [Rahimy et al. 2003, Rankine-Mullings und Owusu-Ofori 2017, Wiyeh et al. 2018]. Die Penicillin-Prophylaxe ist für alle Patienten mit SCD unabhängig vom Alter empfohlen. Hierbei sollten Kinder mindestens bis zum fünften Lebensjahr Penicillin oral zweimal täglich erhalten. Evidenzen zu einer Wirksamkeit einer lebenslangen Antibiotikaprophylaxe liegen bislang nicht vor. Infolge einer vorangegangenen Infektion und nach einer chirurgischen Splenektomie sollte diese allerdings fortgeführt werden. Weiterhin sollten Patienten mit SCD über die Regelimpfungen hinaus nach Leitlinie des Netzwerks für Asplenie u. a. einen Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff und eine Impfung gegen Meningokokken der Gruppe B und C sowie *Haemophilus influenzae* und Hepatitis B erhalten [GPOH 2020, RKI 2016].

Vasookklusive Krisen zählen zu den häufigsten Komplikationen bei SCD und sind aufgrund der schmerzhaften Symptome mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert [Brandow et al. 2010, Darbari et al. 2013, Smith et al. 2008]. Die ambulante Versorgung von Schmerzen infolge vasookklusiver Krisen kann nach dem Stufenschema der *World Health Organisation* (WHO) mit nichtsteroidalen Antirheumatika erfolgen. Bei stärkeren Schmerzen sind auch Opiode indiziert [GPOH 2020, WHO 2018]. Bei einem ungenügenden Ansprechen auf die ambulante Therapie sollten Patienten stationär aufgenommen und mit Opiaten behandelt werden. Mithilfe einer Morphin-Aufdosierung sollte eine Schmerzfreiheit innerhalb einer Stunde erreicht werden [GPOH 2020]. Eine Hydroxycarbamid-Begleittherapie kann die Frequenz und Intensität von Schmerzkrisen bei Erwachsenen und Kindern reduzieren und die Mortalität senken (siehe Kapitel 2.2) [Rigano et al. 2018, Tshilolo et al. 2019, Uwaezuoke et al. 2018].

Prophylaktische physikalische Maßnahmen wie Wärmetherapien oder Massagen sowie Entspannungstechniken können Patienten ebenso, besonders im schmerzfreien Intervall, unterstützen [Ballas et al. 2012].

2.2. HYDROXYCARBAMID

Das Zytostatikum Hydroxycarbamid (englisch: *Hydroxyurea*, HU) ist bei Patienten mit vasoookklusiven Krisen und ATS sowie bei wiederholten Schmerzkrisen ab dem zweiten Lebensjahr in Deutschland indiziert. Eine medikamentöse Therapie mit Hydroxycarbamid dient zur Vorbeugung dieser SCD-bedingten Komplikationen [de Montalembert et al. 2011, GPOH 2020]. Der Wirkstoff ist ein Inhibitor der DNA-Synthese und stört kurzzeitig die Bildung von Erythrozyten-Vorläuferzellen. Dies bewirkt eine verstärkte Produktion des HbF. HbF ersetzt HbA und HbS im Blut und kann so durch den gesteigerten Anteil an funktionalem Hämoglobin und der gesenkten Anzahl an Sichelzellen die Symptome der SCD mindern [Agrawal et al. 2014, McGann und Ware 2015]. Hydroxycarbamid verbessert die Hydratation von Erythrozyten sowie die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und führt zur Reduktion der Polymerisation des Hämoglobins sowie der Entzündungsreaktionen [Estepp et al. 2017, McGann und Ware 2011, Nevitt et al. 2017, Quarmyne et al. 2017, Singh und Xu 2016]. Patienten mit SCD profitieren davon durch eine Verringerung von Schmerzkrisen sowie des ATS [Jain et al. 2017, Rigano et al. 2018, Tshilolo et al. 2019, Uwaezuoke et al. 2018, Ware und Helms 2012]. Schmerzkrisen treten unter einer Hydroxycarbamid-Therapie bei Erwachsenen weniger häufig auf und die Mortalität ist um 40 % reduziert [Charache et al. 1995, Steinberg et al. 2003]. Bei Kindern zeigt sich eine Reduktion der Schmerzkrisen, Daktylitis, ATS, Transfusionsbedürftigkeit sowie Hospitalisierungsdauer [Thornburg et al. 2012]. Auch aktuelle Studien wiesen auf die anhaltende Bedeutung des Einsatzes von Hydroxycarbamid in der Eskalationstherapie bei Kindern hin. Es wurde eine signifikante Reduktion vasoookklusiver Krisen, Infektionen und Transfusionsbedürftigkeit, ATS, Pneumonie und Hospitalisierungen nachgewiesen [John et al. 2020, Tshilolo et al. 2019].

Hydroxycarbamid reduziert Neutrophile, Thrombozyten und Retikulozyten. Weiterhin konnte eine dosisabhängige Myelosuppression, eine Immunsuppression mit dem Risiko opportunistischer Infektionen, eine Azoospermie und Hautveränderungen sowie eine noch nicht vollständig geklärte Infertilität beobachtet werden [DeBaun 2014, McGann und Ware 2015, Steinberg et al. 2010]. Bei schweren Nebenwirkungen sollte eine stufenweise Dosisreduktion erfolgen, da ein sofortiger Abbruch mit

einer erhöhten Rate vasoookklusiver Ereignisse assoziiert wird. Hydroxycarbamid ist bei Kinderwunsch und Schwangerschaft wegen des Risikos der Teratogenität kontraindiziert [GPOH 2020, Steinberg et al. 2010]. Basierend auf den langjährigen Erfahrungen des Einsatzes von Hydroxycarbamid in therapeutischen Dosen bei Kindern konnten bislang kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen festgestellt werden [Agrawal et al. 2014]. Des Weiteren sprechen etwa 14 – 30 % der Patienten nicht auf eine Behandlung mit Hydroxycarbamid an [Chand et al. 2014].

2.3. TRANSFUSIONEN ALS LANGZEIT-THERAPIE

Transfusionen können zur Behandlung von Akutkomplikationen und für eine Dauertherapie indiziert sein [Fortin et al. 2018, Howard 2016, Stussi et al. 2019]. Es soll eine verbesserte Sauerstofftransportkapazität und Gewebeoxygenierung erreicht sowie die Bildung von Sichelzellen, Gefäßverschlüssen, oxidativem Stress, Entzündungsreaktionen und Hämolyse gemindert werden. Die Wirksamkeit einer prophylaktischen Transfusionstherapie wurde durch eine Vielzahl klinischer Studien belegt [Howard 2016]. Indiziert sind Austauschtransfusionen ebenso bei akuten Komplikationen, Organversagen, fulminantem ATS, Sepsis sowie ggf. vor einer Operation oder zur Schlaganfallprophylaxe. Auch ist eine Indikation bei einer kompliziert verlaufenden Schwangerschaft und bei einem häufigen Auftreten des ATS trotz vorangegangener Hydroxycarbamid-Therapie gegeben [GPOH 2020].

In der Behandlung von Akutkomplikationen stehen die Einfachtransfusion (auch *On-Top*-Transfusion) oder die Austauschtransfusion zur Verfügung. Einfachtransfusionen werden bei der Therapie des Girdle-Syndroms oder bei einem beginnenden ATS eingesetzt. Bei fulminant verlaufenden Ereignissen können jedoch Austauschtransfusionen angebracht sein. Auch eine Stabilisierung eines Patienten mittels Einfachtransfusion, gefolgt von einer Austauschtransfusion ist möglich. Schlaganfälle und Multiorganversagen sollten jedoch umgehend mittels einer Austauschtransfusion behandelt werden [GPOH 2020]. Trotz Hypertransfusion, also einer regelmäßig durchgeführten Transfusion, kann dennoch eine Verschlechterung der Symptome eintreten, z. B. infolge einer Alloimmunisierung mit schwerwiegender Hämolyse

[Balbuena-Merle und Hendrickson 2019, Hudson et al. 2019]. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass eine molekulargenetische Blutgruppenbestimmung bereits vor der ersten Transfusion durchgeführt und entsprechend passende Blutprodukte verwendet werden. Zusätzlich zu einer Bestimmung der Blutgruppeneigenschaften im ABO- und Rhesus-System (Faktor D, C/c, E/e) sowie des Antigens K sollten im Zuge einer erweiterten Antigentypisierung die Merkmale Jka/Jkb, Fya/Fyb und S/s [ggf. zusätzlich M/N) bestimmt werden [GPOH 2020]. Um der Eisenüberladung infolge einer Hypertransfusion entgegenzuwirken, sollten Chelatoren gegeben werden [Kapoor et al. 2018]. Da ebenso ein erhöhtes Risiko für Häm siderose und Infektionen bestehen kann, sollten Transfusionen nur bei eindeutiger Indikation Anwendung finden. Weiterhin können Komplikationen wie Thrombosen oder Infektionen infolge des für die Austauschtransfusion notwendigen zentralen Venenzuganges oder permanenten Zuganges auftreten [Chou et al. 2012, Howard 2016, Kwiatkowski et al. 2012]. Transfusionen sollten bei unkompliziert verlaufenden vasookklusiven Krisen aufgrund der genannten Risiken generell nicht primär eingesetzt werden und nur im Einzelfall nach umfassender Abwägung Anwendung finden. Transfusionen können jedoch sinnvoll sein, wenn sich eine Verschlechterung der Anämie einstellt oder kritische Organkomplikationen möglich erscheinen [Davis et al. 2017].

2.4. HÄMATOPOETISCHE STAMMZELL-TRANSPLANTATION

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist, unabhängig von der klinischen Ausprägung der SCD, beim Vorliegen eines passenden Geschwister-spenders bevorzugt im Vorschulalter indiziert. Momentan stellt sie die einzige kurative Therapiestrategie dar und gilt für einen großen Teil der Patienten als Standardtherapie [Gluckman et al. 2017, Hulbert und Shenoy 2018, Kassim und Sharma 2017]. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass mittels HSZT behandelte Patienten ein geringeres Komplikations- und Mortalitätsrisiko aufweisen, wenn sie vor dem dreizehnten Lebensjahr transplantiert wurden [Cappelli et al. 2019, Eapen et al. 2019]. Weitere Studien zeigten ein ereignisfreies Überleben (*Event Free Survival*, EFS) von 91,4 % nach fünf Jahren bei HSZT-Empfängern unter 16 Jahren, im Vergleich zu 81,0 %

bei älteren Empfängern. Auch konnte ein geringeres Auftreten einer *Graft-versus-Host*-Erkrankung (GVHD) bei Kindern unter fünf Jahren im Vergleich zu Älteren beobachtet werden (Fünf-Jahres-GVHD-Überleben: 86 % [Alter \leq fünf Jahre] vs. 77 % [Alter $>$ fünf Jahre]) [Gluckman et al. 2017]. Als Gründe für die scheinbar bessere Verträglichkeit der HSZT in jungen Jahren werden ein noch funktionaler Thymus, eine bessere Adhärenz bei medikamentösen Begleitbehandlungen und ein besserer Gesundheitszustand aufgrund einer geringeren krankheitsbedingten Organschädigung bei Kindern angebracht. Hingegen zeigen Patienten mit langjähriger Krankheitsgeschichte manifestierte pulmonale Hypertonien, Leberfibrose oder Nierenversagen sowie ein höheres Mortalitätsrisiko infolge der HSZT und können daher ungeeignet sein [Hulbert und Shenoy 2018, Shenoy 2007].

Die momentan erfolgversprechendste HSZT gelingt mittels HLA- (Humanem-Leukozyten-Antigen-) identer Geschwister [Eapen et al. 2019, Gluckman et al. 2017]. Bisherige Daten weisen darauf hin, dass die Überlebensrate bei Patienten mit SCD, die eine Stammzellspende eines HLA-identen Geschwisters erhalten haben, bei über 90 % liegt. Ebenso waren über 90 % der Patienten nach der Stammzelltransplantation frei von SCD-typischen Symptomen und zeigten nur geringe Folgekomplikationen. Das EFS befand sich mit 77,0 – 91,4 % nach fünf Jahren auf einem vergleichsweise hohen Niveau [Gluckman et al. 2017, Majumdar et al. 2010, Walters et al. 2016]. Bei Identifikation eines HLA-identen Geschwisters sollte eine HSZT möglichst frühzeitig angestrebt werden, um die langfristigen Komplikationen bei unbehandelten Patienten zu vermeiden [Angelucci et al. 2014]. Charakteristika symptomatischer Patienten mit SCD (Kinder und Erwachsene), die für eine HSZT auch von alternativen Spendern in Betracht gezogen werden sollten, sind das Auftreten eines zerebralen Infarkts, ein pathologischer Befund der transkraniellen Dopplersonographie, wiederholte ATS oder Hospitalisierungen, stille Infarkte mit kognitiven Störungen, noch nicht fixierte pulmonale Hypertension, Osteonekrosen, beginnende Sichelzellnephropathie, eine Immunisierung gegen Erythrozyten oder ein wiederholter Priapismus. Bei asymptomatischen Patienten mit SCD kann unter regelmäßiger Kontrolle abgewartet werden. Komplikationen können jedoch auch ohne Frühsymptome auftreten (Tab. 2) [GPOH 2020].

Tab. 2: Übersicht über die Indikationen für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Kindern und Erwachsenen mit Sichelzellenkrankheit; modifiziert nach [GPOH 2020].

HLA-idente Geschwister	HLA-idente, unverwandte Spender (10/10-Spender)	Haploidente HSZT
Bevorzugter Behandlungsstandard	Symptomatische Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • Zerebralem Infarkt • Pathologischem TCD • Wiederholten ATS • Wiederholten stationär behandlungsbedürftigen VOC • Stilem Infarkt mit kognitiven Störungen • Noch nicht fixierter pulmonaler Hypertension • Osteonekrosen • Beginnender Sichelzellnephropathie • Immunisierung gegen Erythrozyten • Wiederholtem Priapismus 	Nur in erfahrenen Zentren und im Rahmen von Studien

ATS: akutes Thoraxsyndrom, **TCD:** transkranielle Dopplersonografie (*Transcranial Doppler*), **VOC:** vasookklusive Krise (*Vaso-Occlusive Crisis*)

Bei Fehlen eines passenden Spenders kann auch eine Stammzelltransplantation eines HLA-identen, unverwandten Spenders in Betracht gezogen werden. Die Identifikation von Fremdspendern stellt sich aufgrund der Unterrepräsentation von Spenderbanken innerhalb der jeweiligen Herkunftsländer der Empfänger als schwierig dar [Krishnamurti et al. 2003]. Auch zeigen Patienten mit einer HSZT eines HLA-identen, unverwandten Spenders ein schlechteres EFS als vergleichbare Patienten mit verwandtem Spender [Eapen et al. 2019]. In einer Studie zur HSZT unter Verwendung von Nabelschnurblut unverwandter Spender bei 32 Patienten mit SCD zeigte sich ein Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) von 94 % nach zwei Jahren. Aufgrund einer hohen Abstoßungsrate belief sich das krankheitsfreie Überleben (*Disease-Free Survival*, DFS) wiederum auf nur 50 % im selben Zeitraum [Ruggeri et al. 2011]. Aus diesem Grund wird eine Nabelschnurbluttransfusion von unverwandten Spendern zu diesem Zeitpunkt nicht empfohlen [GPOH 2020].

Aufgrund der noch geringen Datenlage zur HSZT mittels HLA-haploidenter Stammzellspender wird diese Therapie außerhalb von Studien oder spezialisierten Zentren noch nicht empfohlen [GPOH 2020]. Das EFS bei Patienten mit HSZT eines HLA-haploidenten Stammzellspenders fiel bislang allgemein weniger gut als bei HLA-identen, verwandten Spendern aus [Eapen et al. 2019]. Neueste Ergebnisse einer Studie zur Transplantation von Stammzellen eines HLA-haploidenten Spenders in Kombination mit einer immunsuppressiven Begleittherapie anhand zweier Kohorten zeigten ein

hohes OS bzw. DFS. Kohorte 1 wies ein Fünf-Jahres-OS von 84 % und ein Fünf-Jahres-DFS von 69 % auf. Kohorte 2 zeigte ein Fünf-Jahres-OS und -DFS von 100 % [Oevermann et al. 2019]. In einer vergleichbaren Studie konnte durch eine Begleittherapie mittels der Zytostatika Cyclophosphamid und Thiotepa bei über 93 % der Patienten eine erfolgreiche Transplantation der Stammzellen und ein OS von 100 % erreicht werden [de la Fuente et al. 2019]. Aufgrund der guten Ergebnisse mit α -/ β -T-Zell-depletierten, haploidenten HSZT, die mit den Ergebnissen von Geschwisterspender-Transplantationen vergleichbar waren, evaluiert eine internationale Studie (NCT04201210) diesen kurativen Therapieansatz prospektiv [Foell et al. 2019].

2.5. CRIZANLIZUMAB

Crizanlizumab ist ein in Deutschland am 29. Oktober 2020 zugelassener Wirkstoff für die Behandlung erwachsener und jugendlicher Patienten mit SCD ab einem Alter von 16 Jahren zur Reduktion vasookklusiver Krisen [European Commission 2020]. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, der sowohl als Monotherapie als auch in Begleittherapie mit Hydroxycarbamid gegeben werden kann [FDA 2019]. Crizanlizumab wirkt als P-Selektin-Antagonist und verhindert die Bindung von P-Selektin an den Endotheloberflächenrezeptor PSGL-1 (*P-Selectin Glycoprotein Ligand-1*) und von PSGL-ähnlichen Liganden an Zelloberflächen und Endothelzellen der Gefäße. So kann die Adhäsion zwischen Blutzellen und Zellen des Gefäßendothels reduziert werden (Abb. 1). Der Blutfluss

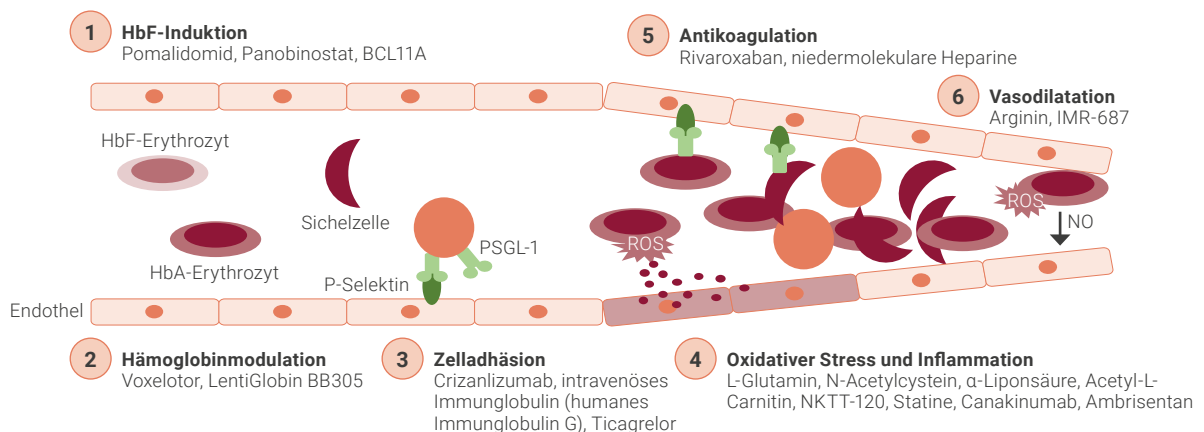
wird erleichtert und vasoookklusive Krisen können verringert werden [Kapoor et al. 2018]. Die multizentrische, placebokontrollierte Phase-II-Studie SUSTAIN untersuchte die Wirksamkeit von Crizanlizumab mit und ohne Hydroxycarbamid-Begleitbehandlung bei Patienten mit SCD (n = 198, 52 Wochen). Unter Crizanlizumab konnte eine mittlere Reduktion vasoookklusiver Krisen pro Jahr um 45,3 % und eine signifikante Verlängerung der krisenfreien Phasen (4,07 Monate unter Crizanlizumab vs. 1,38 Monate unter Placebo) unabhängig von der Ausprägung des Sichelzellmerkmals und der Hydroxycarbamid-Begleitbehandlung beobachtet werden. Die Krisenrate reduzierte sich dabei deutlicher in der Gruppe ohne Begleitbehandlung im Vergleich zu Patienten unter Hydroxycarbamid (50,0 % vs. 32,1 %). 36 % der Patienten erlebten unter Crizanlizumab keine

vasoookklusiven Krisen im Vergleich zu 17 % in der Placebogruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Faktoren der Hämolyse, wie Hämoglobin, Laktatdehydrogenase, Anzahl an Retikulozyten, Haptoglobin und Bilirubin, konnte nicht beobachtet werden. Das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen war unter Crizanlizumab mit der Placebogruppe vergleichbar. Zu den Nebenwirkungen gehörten Arthralgie, Diarrhoe, Pruritus, Erbrechen und Brustschmerzen [Ataga et al. 2017, Kutlar et al. 2019a]. Aktuell laufende Studien zu Crizanlizumab bei Patienten mit SCD untersuchen die Sicherheit und Wirksamkeit des Wirkstoffes mit und ohne Hydroxycarbamid-Begleitbehandlung und den Effekt des Wirkstoffes auf die Nierenfunktion sowie den Priapismus [NIH 2020a, NIH 2020c].

3. ZUKÜNFTIGE THERAPIEOPTIONEN DER SICHELZELLKRANKHEIT

Die SCD ist eine komplexe Erkrankung, deren unterschiedliche Manifestationen eine Vielzahl an potenziellen Ansatzpunkten zur symptomatischen und kurativen Behandlung bieten können. Neu durch die *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassene und noch in der klinischen Forschung befindliche Therapieoptionen konzentrieren sich unter anderem darauf, die Anzahl von Sichelzellen zu reduzieren, den Blutfluss durch verbesserte Vasodilatation und verringerte Zelladhäsion

und Koagulation zu erleichtern sowie Zellschäden durch oxidativen Stress und Inflammation zu minimieren (Abb. 1). Langzeitkomplikationen in der SCD gehen vor allem auf chronische Inflammationen und Vaskulopathie zurück. Entsprechend ist die Verhinderung dieser Prozesse ein Hauptziel neuer Therapien [Matte et al. 2019]. Ein Überblick zu den zukünftigen pharmakologischen Therapieoptionen gibt Tabelle 3.



HbA: Hämoglobin A, **HbF:** fetales Hämoglobin, **NO:** Stickstoffmonoxid, **PSGL-1:** *P-selectin glycoprotein ligand-1*, **ROS:** reaktive Sauerstoffspezies

Abb. 1: Hauptansatzpunkte neuer Therapieoptionen der SCD; modifiziert nach [Kapoor et al. 2018, Matte et al. 2019].

Tab. 3: Ausgewählte zukünftige pharmakologische Therapieoptionen der Sichelzellerkrankung; modifiziert nach [Ballas 2020, Kapoor et al. 2018].

Mechanismus	Wirkstoff	Wirkstoffklasse	Studienphase	Referenzen
HbF-Induktion	Decitabin	Zytostatikum	Phase I/II	[Lavelle et al. 2012, Molokie et al. 2017, NIH 2017, Saunthararajah et al. 2004]
	Pomalidomid	Immunmodulator	Phase I	[Meiler et al. 2011, NIH 2019g]
	Panobinostat	Histon-Deacetylase-Inhibitor	Phase I	[NIH 2019e, Srinivas 2017]
Hämoglobinmodulation	Voxelotor	Modulator der Sauerstoffaffinität von Hämoglobin	Zugelassen durch die FDA	[Howard et al. 2019] [FDA 2020, Vichinsky et al. 2019].
Zelladhäsion	Intravenöses Immunglobulin (humanes Immunglobulin G)	Antikörper gegen FcγRIII auf Neutrophilen	Rekrutierung Phase I/II	[Chang et al. 2008, NIH 2019a, Turhan et al. 2004]
Oxidativer Stress und Inflammation	L-Glutamin	Antioxidans	Zugelassen durch die FDA (keine Zulassung durch die EMA)	[EMA 2019, FDA 2020, Niihara et al. 2018]
	N-Acetylcystein	Antioxidans	Phase II/III	[Pace et al. 2003, Sins et al. 2018]
	α-Liponsäure und Acetyl-L-Carnitin	Antioxidantien	Phase II	[Lal et al. 2008, NIH 2013]
	NKTT-120	Antikörper gegen T-Zell-Rezeptor natürlicher Killer-T-Zellen	Phase I	[Field et al. 2017, Scheuplein et al. 2013]
	Statine	Lipidsenker	Phase II	[Hoppe et al. 2011, NIH 2019d]
	Ambrisentan	Endothelin-Rezeptor-antagonist	Phase I	[Kutlar et al. 2019b, NIH 2019b]
Antikoagulation	Rivaroxaban	Gerinnungshemmer	Phase II/III	[Christen et al. 2019]
	Niedermolekulare Heparine	Gerinnungshemmer	Phase II	[Nelson et al. 1993, NIH 2015, Qari et al. 2007, van Zuuren und Fedorowicz 2013].
Vasodilatation	Arginin	Quelle für Stickstoffmonoxid (NO)	Phase II, Rekrutierung Phase III	[Morris et al. 2009, Morris et al. 2013, NIH 2019f, NIH 2019h, NIH 2019i]
	IMR-687	Phosphodiesterase-hemmer	Phase II	[Ballas 2020, NIH 2019c]

FDA: Food and Drug Administration, **HbF:** fetales Hämoglobin, **HbS:** Sichelzellerhämoglobin

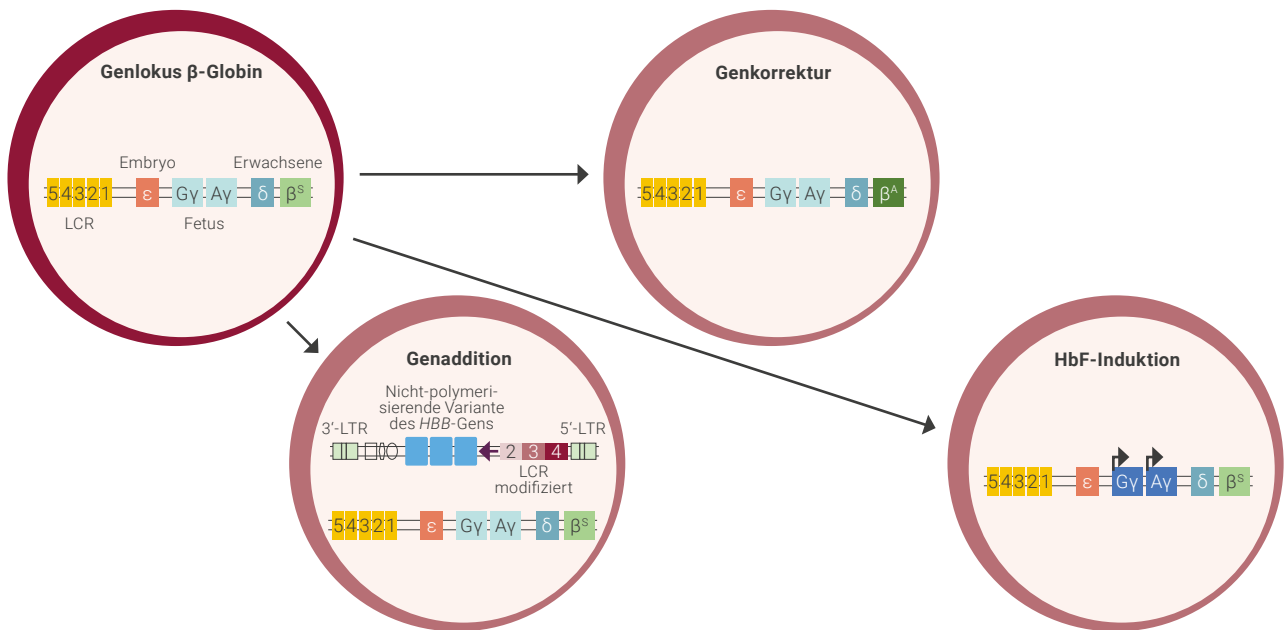
3.1. GENTHERAPIEN

Gentherapieansätze zur potenziell kurativen Behandlung der SCD verfolgen unterschiedliche Strategien. 1) Additive Gentherapie: eine nicht-mutierte Kopie eines Genes, z. B. eine nicht-polymerisierende Variante des *HBB*-Genes, wird in das Genom eingebracht, sodass ein ebenso funktionales Hämoglobin gebildet werden kann. 2) HbF-Induktion: die Expression des fetalen Hämoglobins wird durch genregulierende Sequen-

zen gesteigert. 3) Genkorrektur (auch zielgerichtete Genom-Editierung): eine zielgerichtete Editierung des mutierten *HBB*-Genes korrigiert die Mutation und verhindert somit die Bildung von Sichelzellen (Abb. 2) [Hoban et al. 2016]. Diese Ansätze werden mittels modernster gentechnischer Verfahren verfolgt, die innerhalb kontrollierter Studien zum Teil bereits bei Patienten eingesetzt werden konnten. Dazu gehören Therapien mithilfe Lentivirus-basierter Vektoren wie das LentiGlobin BB305. Das Ziel hierbei ist die Einbringung

funktionaler β -Ketten oder γ -Ketten des *HBB*-Gens [Mapara et al. 2019]. Weiterhin wird versucht, mittels genregulierender Sequenzen wie *Small Hairpin RNA* oder durch die CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats-Associated Protein-9 Nuclease*)-Methode, die Expression von HbF zu fördern [Frangoul et al. 2021, Kapoor et al. 2018]. Methoden wie

CRISPR-Cas9 sowie Zink-Finger-Nukleasen (ZFN) und TALEN (*Transcription Activator-Like Effector Nuclease*) werden ebenso zur gezielten Korrektur des mutierten β -Globin-Gens erforscht [Demirci et al. 2018, Genovese et al. 2014, Maeder und Gersbach 2016]. Ein Überblick zu den gentherapeutischen Ansätzen in der klinischen Forschung gibt Tabelle 4.



β^A : β -Globin editiert (Erwachsene), β^S : β -Globin mit Sichelzellmutation (Erwachsene), δ : δ -Globin (Erwachsene), ϵ : ϵ -Globin (Embryo), γ : γ -Globin (Fetus), δ : δ -Globin (Fetus), β^S : β -Globin mit Sichelzellmutation (Erwachsene), **LCR**: Locus Control Region, **LTR**: Long Terminal Repeats

Genaddition: Einbringen eines nicht-mutierten funktionellen *HBB*-Gens (β -Ketten oder γ -Ketten); **HbF-Induktion**: gesteigerte Expression des fetalen Hämoglobins; **Genkorrektur (zielgerichtete Genom-Editierung)**: zielgerichtete Gen-Editierung korrigiert die Mutation des *HBB*-Gens und somit die Bildung von Sichelzellen

Abb. 2: Ausgewählte Ansätze von Gentherapien in der Behandlung der Sichelzellanämie; modifiziert nach [Hoban et al. 2016].

Tab. 4: Gentherapieansätze zur potenziell kurativen Therapie der SCD.

Mechanismus	Wirkstoff	Wirkstoffklasse	Studienphase	Referenzen
Additive Gentherapie	LentiGlobin BB305	Lentivirus-basierte Gentherapie <ul style="list-style-type: none"> • Expression genetisch modifizierter β-Kette (HbB^{T87Q}) in autolog gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen • Ziel: Zusätzliche Expression eines funktionellen <i>HBB</i>-Gens 	Phase I/II	[Mapara et al. 2019]
HbF-Induktion	BCL11A	Lentivirus-basierte Gentherapie <ul style="list-style-type: none"> • Expression einer genexpressionsregulierenden <i>Small Hairpin RNA</i> in patienteneigene hämatopoetische Stammzellen, die gegen das regulatorische Zink-Finger-Protein BCL11A gerichtet ist • Ziel: Induktion der HbF-Expression 	Pilotstudie mit drei Patienten	[Esrick et al. 2018, Frangoul et al. 2021, Kanter et al. 2016]

HbF: fetales Hämoglobin

4. FAZIT

Die SCD ist eine systemische, chronisch-progrediente Gefäßerkrankung mit lebensgefährlichen Komplikationen und Spätfolgen. Dauertherapien mittels Hydroxycarbamid und Transfusionen stellen momentan den Standard in der Behandlung von Patienten mit SCD dar. Diese werden vor allem prophylaktisch und in der Akuttherapie eingesetzt. Seit Oktober 2020 ist in Deutschland zusätzlich der P-Selektin-Antagonist Crizanlizumab zur Therapie der SCD zugelassen. Weitere Therapien zur symptomatischen Behandlung der SCD wie L-Glutamin und Voxelotor sind bereits durch die FDA zugelassen worden und werden in Zukunft auch in Europa zur Verfügung stehen oder befinden sich aktuell in der klinischen Prüfung. Im Vergleich zu etablierten Therapien werden diese deutlich kostenintensiver sein und stehen somit Ländern mit niedri-

gem oder mittlerem Einkommen nicht zur Verfügung. Langzeitstudien sind notwendig, um die Wirksamkeit und Kosteneffizienz dieser Therapien bewerten zu können. Ebenso ist deren langfristiger Erfolg bezüglich chronischer Inflammationen und Vaskulopathie noch zu bewerten. Die HSZT stellt momentan die einzige kurative Therapie dar. Risiken einer HSZT können abhängig vom Alter, dem allgemeinen Gesundheitszustand und Vorbehandlungen sein. Passende Spender stehen jedoch nicht immer zur Verfügung. Eine HSZT mittels HLA-haploider Stammzellspender und zytostatischer Begleittherapie könnte in Zukunft eine Alternative darstellen. Ebenso sind erste wichtige Schritte in der Gentherapie gelungen. Das Spektrum der symptomatischen und kurativen Behandlungen der SCD wird sich somit in Zukunft erweitern.

5. LITERATUR

- Agrawal** RK, Patel RK, Shah V, et al. Hydroxyurea in sickle cell disease: Drug review. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014;30(2):91 – 6
- Aidoo** M, Terlouw DJ, Kolczak MS, et al. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet* 2002;359(9314):1311 – 2
- Angelucci** E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: Indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99(5):811 – 20
- Ataga** KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376(5):429 – 39
- Balbuena-Merle** R, Hendrickson JE. Red blood cell alloimmunization and delayed hemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. *Transfus Clin Biol* 2019;26(2):112 – 5
- Ballas** SK, Kesen MR, Goldberg MF, et al. Beyond the definitions of the phenotypic complications of sickle cell disease: An update on management. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:949535
- Ballas** SK. The evolving pharmacotherapeutic landscape for the treatment of sickle cell disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020;12(1):e2020010
- Ben** Khaled M, Ouederni M, Mankai Y, et al. Prevalence and predictive factors of splenic sequestration crisis among 423 pediatric patients with sickle cell disease in Tunisia. *Blood Cells Mol Dis* 2020;80:102374
- Brandow** AM, Brousseau DC, Pajewski NM, et al. Vaso-occlusive painful events in sickle cell disease: Impact on child well-being. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(1):92 – 7
- Brown** AK, Sleeper LA, Miller ST, et al. Reference values and hematologic changes from birth to 5 years in patients with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148(8):796 – 804
- Cappelli** B, Volt F, Tozatto-Maio K, et al. Risk factors and outcomes according to age at transplantation with an HLA-identical sibling for sickle cell disease. *Haematologica* 2019;104(12):e543 – e6
- Chand** AR, Xu H, Wells LG, et al. Are there true non-responders to hydroxyurea in sickle cell disease? a multiparameter analysis. *Blood* 2014;124(21):4073
- Chang** J, Shi PA, Chiang EY, et al. Intravenous immunoglobulins reverse acute vaso-occlusive crises in sickle cell mice through rapid inhibition of neutrophil adhesion. *Blood* 2008;111(2):915 – 23
- Charache** S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995;332(20):1317 – 22
- Chou** ST, Liem RI, Thompson AA. Challenges of alloimmunization in patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 2012;159(4):394 – 404
- Christen** JR, Bertolino J, Jean E, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with sickle cell disease and venous thromboembolism: A prospective cohort study of 12 patients. *Hemoglobin* 2019;43(4-5):296 – 9
- Darbari** DS, Wang Z, Kwak M, et al. Severe painful vaso-occlusive crises and mortality in a contemporary adult sickle cell anemia cohort study. *PLoS One* 2013;8(11):e79923

- Davis** BA, Allard S, Qureshi A, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: Indications for transfusion. *Br J Haematol* 2017;176(2):192 – 209
- de la Fuente** J, Dhedin N, Koyama T, et al. Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplantation cyclophosphamide plus thiotepa improves donor engraftment in patients with sickle cell anemia: Results of an international learning collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(6):1197 – 209
- de Montalembert** M, Ferster A, Colombatti R, et al. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol* 2011;86(1):72 – 5
- DeBaun** MR. Hydroxyurea therapy contributes to infertility in adult men with sickle cell disease: A review. *Expert Rev Hematol* 2014;7(6):767 – 73
- DeBaun** MR, Ghafari DL, Rodeghier M, et al. Decreased median survival of adults with sickle cell disease after adjusting for left truncation bias: A pooled analysis. *Blood* 2019;133(6):615 – 7
- Demirci** S, Uchida N, Tisdale JF. Gene therapy for sickle cell disease: An update. *Cytotherapy* 2018;20(7):899 – 910
- Eapen** M, Brazauskas R, Walters MC, et al. Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: A retrospective multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2019;6(11):e585 – e96
- Esrick** E, Brendel C, Manis J, et al. Flipping the switch: Initial results of genetic targeting of the fetal to adult globin switch in sickle cell patients. *Blood* 2018;132:1023
- Estep** JH, Smeltzer MP, Kang G, et al. A clinically meaningful fetal hemoglobin threshold for children with sickle cell anemia during hydroxyurea therapy. *Am J Hematol* 2017;92(12):1333 – 9
- EMA**. European Medicines Agency. Rücknahme des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Xyndari (Glutamin). 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-application-marketing-authorisation-xyndari-glutamine_de.pdf, abgerufen am: 15.09.2021
- European** Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Crizanlizumab. 2020. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1476.htm>, abgerufen am: 09.11.2020
- FDA**. FDA approves crizanlizumab-tmca for sickle cell disease. 2019. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-crizanlizumab-tmca-sickle-cell-disease>, abgerufen am: 05.03.2020
- FDA**. FDA-approved drugs. 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>, abgerufen am: 17.11.2020
- Field** JJ, Majerus E, Ataga KI, et al. NNKT120, an anti-iNKT cell monoclonal antibody, produces rapid and sustained iNKT cell depletion in adults with sickle cell disease. *PLoS One* 2017;12(2):e0171067
- Foell** J, Schulte JH, Pfisteringer B, et al. Haploidentical CD3 or alpha/beta T-cell depleted HSCT in advanced stage sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(11):1859 – 67
- Fortin** PM, Hopewell S, Estcourt LJ. Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:Cd012082
- Frangoul** H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med* 2021;384:252 – 60
- Genovese** P, Schirotti G, Escobar G, et al. Targeted genome editing in human repopulating haematopoietic stem cells. *Nature* 2014;510(7504):235 – 40
- Gluckman** E, Cappellini B, Bernaudin F, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2017;129(11):1548 – 56
- GPOH**. AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“. 2020
- Heeney** MM, Abboud MR, Amilon C, et al. Ticagrelor versus placebo for the reduction of vaso-occlusive crises in pediatric sickle cell disease: Rationale and design of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter phase 3 study (HESTIA3). *Contemp Clin Trials* 2019;85:105835
- Hoban** MD, Orkin SH, Bauer DE. Genetic treatment of a molecular disorder: Gene therapy approaches to sickle cell disease. *Blood* 2016;127(7):839 – 48
- Hoppe** C, Klitz W, Vichinsky E, et al. HLA type and risk of alloimmunization in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2009;84(7):462 – 4
- Hoppe** C, Kuypers F, Larkin S, et al. A pilot study of the short-term use of simvastatin in sickle cell disease: Effects on markers of vascular dysfunction. *Br J Haematol* 2011;153(5):655 – 63
- Howard** J. Sickle cell disease: When and how to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):625 – 31
- Howard** J, Hemmaway CJ, Telfer P, et al. A phase 1/2 ascending dose study and open-label extension study of voxelotor in patients with sickle cell disease. *Blood* 2019;133(17):1865 – 75
- Hudson** KE, Fasano RM, Karafin MS, et al. Mechanisms of alloimmunization in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2019;26(6):434 – 41
- Hulbert** ML, Shenoy S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: Progress and challenges. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(9):e27263
- Jain** S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2017;30(4):191 – 201
- John** C, Opoka R, Latham T, et al. Hydroxyurea dose escalation for sickle cell anemia in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2020;382:2524 – 33
- Kanter** J, Walters M, Hsieh M, et al. Interim results from a phase 1/2 clinical study of lentiglobin gene therapy for severe sickle cell disease. *Blood* 2016;128:1176
- Kapoor** S, Little JA, Pecker LH. Advances in the treatment of sickle cell disease. *Mayo Clin Proc* 2018;93(12):1810 – 24
- Kassim** AA, Sharma D. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: The changing landscape. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(4):259 – 66
- Krishnamurti** L, Abel S, Maiers M, et al. Availability of unrelated donors for hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(7):547 – 50
- Kunz** JB, Cario H, Grosse R, et al. The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(7)
- Kutlar** A, Kanter J, Liles DK, et al. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: A SUSTAIN study analysis. *Am J Hematol* 2019a;94(1):55 – 61
- Kutlar** A, Pollock J, Meiler SE, et al. Phase-I study of ETA receptor antagonist ambrisentan in sickle cell disease. *Blood* 2019b;134(Supplement_1):617
- Kwiatkowski** JL, Cohen AR, Garro J, et al. Transfusional iron overload in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy for secondary stroke prevention. *Am J Hematol* 2012;87(2):221 – 3
- Lal** A, Atamna W, Killilea DW, et al. Lipoic acid and acetyl-carnitine reverse iron-induced oxidative stress in human fibroblasts. *Redox Rep* 2008;13(1):2 – 10
- Lavelle** D, Vaitkus K, Ling Y, et al. Effects of tetrahydrouridine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral decitabine. *Blood* 2012;119(5):1240 – 7
- Lubeck** D, Agodoa I, Bhakta N, et al. Estimated life expectancy and income of patients with sickle cell disease compared with those without sickle cell disease. *JAMA Netw Open* 2019;2(11):e1915374

- Maeder** ML, Gersbach CA. Genome-editing technologies for gene and cell therapy. *Mol Ther* 2016;24(3):430 – 46
- Majumdar** S, Robertson Z, Robinson A, et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation in children with sickle cell disease, a single center's experience. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(5):895 – 900
- Mapara** MY, Tisdale JF, Kanter J, et al. Lentiglobin gene therapy in patients with sickle cell disease: Updated interim results from Hgb-206. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(3, Supplement):S64 – S5
- Matte** A, Zorzi F, Mazzi F, et al. New therapeutic options for the treatment of sickle cell disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019;11(1):e2019002
- McClish** DK, Penberthy LT, Bovbjerg VE, et al. Health related quality of life in sickle cell patients: The PISCES project. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:50
- McGann** PT, Ware RE. Hydroxyurea for sickle cell anemia: What have we learned and what questions still remain? *Curr Opin Hematol* 2011;18(3):158 – 65
- McGann** PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(11):1749 – 58
- Meiler** SE, Wade M, Kutlar F, et al. Pomalidomide augments fetal hemoglobin production without the myelosuppressive effects of hydroxyurea in transgenic sickle cell mice. *Blood* 2011;118(4):1109 – 12
- Molokie** R, Lavelle D, Gowhari M, et al. Oral tetrahydrouridine and decitabine for non-cytotoxic epigenetic gene regulation in sickle cell disease: A randomized phase 1 study. *PLoS Med* 2017;14(9):e1002382
- Morris** CR, Ansari M, Lavriša L, et al. Arginine therapy for vaso-occlusive pain episodes in sickle cell disease. *Blood* 2009;114(22):573
- Morris** CR, Kuypers FA, Lavriša L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of arginine therapy for the treatment of children with sickle cell disease hospitalized with vaso-occlusive pain episodes. *Haematologica* 2013;98(9):1375 – 82
- Nelson** RM, Cecconi O, Roberts WG, et al. Heparin oligosaccharides bind L- and P-selectin and inhibit acute inflammation. *Blood* 1993;82(11):3253 – 8
- Neumayr** LD, Hoppe CC, Brown C. Sickle cell disease: Current treatment and emerging therapies. *Am J Manag Care* 2019;25(18 Suppl):S335 – s43
- Nevitt** SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:Cd002202
- NIH**. Antioxidant therapy to reduce inflammation in sickle cell disease (NCT01054768). 2013. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01054768>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. Treatment of sickle cell patients hospitalized in pain crisis with prophylactic dose low-molecular-weight heparin (LMWH) versus placebo (NCT01419977). 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419977>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. Decitabine for high-risk sickle cell disease (NCT01375608). 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01375608>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. Intravenous gammaglobulin for sickle cell pain crises (NCT01757418). 2019a. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757418>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. The role of endothelin-1 in sickle cell disease (NCT02712346). 2019b. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02712346>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. An extension study of IMR-687 in adult patients with sickle cell anemia (NCT04053803). 2019c. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04053803>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. Effect of atorvastatin on endothelial dysfunction and albuminuria in sickle cell disease (ENDO) (NCT01732718). 2019d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01732718>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. Study of panobinostat (LBH589) in patients with sickle cell disease (LBH589) (NCT01245179). 2019e. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01245179>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. Arginine treatment of acute chest syndrome (pneumonia) in sickle cell disease patients (NCT00029731). 2019f. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00029731>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. Study to determine the maximum tolerated dose, safety and effectiveness of pomalidomide for patients with sickle cell disease (SCD-001) (NCT01522547). 2019g. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01522547>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. Effectiveness of arginine as a treatment for sickle cell anemia (arginine) (NCT00513617). 2019h. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00513617>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. Evaluation of hydroxyurea plus l-arginine or sildenafil to treat sickle cell anemia (NCT00056433). 2019i. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00056433>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. Study to assess safety and impact of SelG1 with or without hydroxyurea therapy in sickle cell disease patients with pain crises (SUS-TAIN)(NCT01895361). 2020a. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01895361>, abgerufen am: 09.09.2021
- NIH**. Study exploring the effect of crizanlizumab on kidney function in patients with chronic kidney disease caused by sickle cell disease (STEADFAST)(NCT04053764). 2020c. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04053764>, abgerufen am: 09.09.2021
- Niihara** Y, Miller ST, Kanter J, et al. A phase 3 trial of l-glutamine in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2018;379(3):226 – 35
- Ochocinski** D, Dalal M, Black LV, et al. Life-threatening infectious complications in sickle cell disease: A concise narrative review. *Front Pediatr* 2020;8:38
- Oevermann** L, Schulte JH, Hundsdorfer P, et al. HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with hemoglobinopathies: Current practice and new approaches. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(Suppl 2):743 – 8
- Oligbu** G, Fallaha M, Pay L, et al. Risk of invasive pneumococcal disease in children with sickle cell disease in the era of conjugate vaccines: A systematic review of the literature. *Br J Haematol* 2019;185(4):743 – 51
- Pace** BS, Shartava A, Pack-Mabien A, et al. Effects of N-acetylcysteine on dense cell formation in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2003;73(1):26 – 32
- Piel** FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nature communications* 2010;1:104
- Qari** MH, Aljaouni SK, Alardawi MS, et al. Reduction of painful vaso-occlusive crisis of sickle cell anaemia by tinzaparin in a double-blind randomized trial. *Thromb Haemost* 2007;98(2):392 – 6
- Quarmyne** MO, Dong W, Theodore R, et al. Hydroxyurea effectiveness in children and adolescents with sickle cell anemia: A large retrospective, population-based cohort. *Am J Hematol* 2017;92(1):77 – 81
- Rahimy** MC, Gangbo A, Ahouignan G, et al. Effect of a comprehensive clinical care program on disease course in severely ill children with sickle cell anemia in a sub-Saharan African setting. *Blood* 2003;102(3):834 – 8
- Rankine-Mullings** AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10(10):Cd003427
- Rees** D, Kiliç Y, Unal S, et al. Double-blind, randomized study of canakinumab treatment in pediatric and young adult patients with sickle cell anemia. *Blood* 2019;134:615
- Rees** DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376(9757):2018 – 31
- Rigano** P, De Franceschi L, Sainati L, et al. Real-life experience with hydroxyurea in sickle cell disease: A multicenter study in a cohort of patients with heterogeneous descent. *Blood Cells Mol Dis* 2018;69:82-9
- RKI**. 2016. „Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am RKI Stand: August 2016.“ In.: Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.

- Ruggeri A**, Eapen M, Scaravadou A, et al. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(9):1375 – 82
- Sauntharajah Y**, Hillery C, Lavelle D, et al. Effects of 5-aza-2'-deoxycytidine on fetal hemoglobin levels, red cell adhesion and hematopoietic differentiation in patients with sickle cell disease. *Blood* 2004;102:3865 – 70
- Scheuplein F**, Thariath A, Macdonald S, et al. A humanized monoclonal antibody specific for invariant natural killer T (iNKT) cells for in vivo depletion. *PLoS One* 2013;8(9):e76692
- Shenoy S**. Has stem cell transplantation come of age in the treatment of sickle cell disease? *Bone Marrow Transplant* 2007;40(9):813 – 21
- Singh A**, Xu YJ. The cell killing mechanisms of hydroxyurea. *Genes (Basel)* 2016;7(11)
- Sins JWR**, Fijnvandraat K, Rijneveld AW, et al. Effect of N-acetylcysteine on pain in daily life in patients with sickle cell disease: A randomised clinical trial. *Br J Haematol* 2018;182(3):444 – 8
- Smith WR**, Penberthy LT, Bovbjerg VE, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008;148(2):94 – 101
- Srinivas NR**. Clinical pharmacokinetics of panobinostat, a novel histone deacetylase (HDAC) inhibitor: Review and perspectives. *Xenobiotica* 2017;47(4):354 – 68
- Steinberg MH**, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risks and benefits up to 9 years of treatment. *Jama* 2003;289(13):1645 – 51
- Steinberg MH**, McCarthy WF, Castro O, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol* 2010;85(6):403 – 8
- Stussi G**, Buser A, Holbro A. Red blood cells: Exchange, transfuse, or deplete. *Transfus Med Hemother* 2019;46(6):407 – 16
- Thornburg CD**, Files BA, Luo Z, et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood* 2012;120(22):4304-10; quiz 448
- Tshilolo L**, Tomlinson G, Williams TN, et al. Hydroxyurea for children with sickle cell anemia in sub-saharan Africa. *N Engl J Med* 2019;380(2):121 – 31
- Turhan A**, Jenab P, Bruhns P, et al. Intravenous immune globulin prevents venular vaso-occlusion in sickle cell mice by inhibiting leukocyte adhesion and the interactions between sickle erythrocytes and adherent leukocytes. *Blood* 2004;103(6):2397 – 400
- Uwaezuoke SN**, Ayuk AC, Ndu IK, et al. Vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: Current paradigm on pain management. *J Pain Res* 2018;11:3141 – 50
- van Zuuren EJ**, Fedorowicz Z. Low-molecular-weight heparins for managing vaso-occlusive crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10.1002/14651858.CD010155.pub2(6):Cd010155
- Vichinsky E**, Hoppe CC, Ataga KI, et al. A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2019;381(6):509 – 19
- Walters MC**, De Castro LM, Sullivan KM, et al. Indications and results of HLA-identical sibling hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(2):207 – 11
- Ware RE**, Helms RW. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWITCH). *Blood* 2012;119(17):3925 – 32
- Wastnedge E**, Waters D, Patel S, et al. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2018;8(2):021103
- WHO**. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. (Hrsg.), WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. World Health Organization 2018, Geneva, 2018
- Wiyeh AB**, Abdullahi LH, Wonkam A, et al. Effects of vaccines in patients with sickle cell disease: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2018;8(3):e021140



https://cme.medlearn.de/novartis/sichelzellkrankheit_therapie_rez/index.htm

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

Bitte beachten Sie, dass online die Reihenfolge der Fragen von dieser Druckversion abweichen kann!

1. Bei schätzungsweise wie vielen Europäern liegt eine **Sichelzellanämie (HbS-Heterozygotie)** vor?
 - a) < 1%
 - b) 3 %
 - c) 5 %
 - d) 10 %
 - e) 25 %

2. Patienten mit Sichelzellanämie (SCD) sind besonders anfällig für Infektionen, weshalb eine frühzeitige antibiotische Infektionsprophylaxe durchgeführt werden sollte. Welches **Antibiotikum** wird empfohlen?
 - a) Ciprofloxacin
 - b) Penicillin
 - c) Erythromycin
 - d) Doxycyclin
 - e) Chloramphenicol

3. Welche Aussage zur Behandlung von Schmerzen infolge vasookklusiver Krisen ist **falsch**?
 - a) Die ambulante Versorgung kann nach dem Stufenschema der *World Health Organisation* (WHO) mit nichtsteroidalen Antirheumatika erfolgen.
 - b) Bei stärkeren Schmerzen sind auch Opioide indiziert.
 - c) Bei einem ungenügenden Ansprechen auf die ambulante Therapie sollten Patienten stationär aufgenommen und mit Opiaten behandelt werden.
 - d) Mithilfe einer Morphin-Aufdosierung sollte eine Schmerzfreiheit innerhalb eines Tages erreicht werden.
 - e) Eine Hydroxycarbamid-Begleittherapie kann die Frequenz und Intensität von Schmerzkrisen bei Erwachsenen und Kindern reduzieren und die Mortalität senken.

4. Welche Aussage zum Zytostatikum Hydroxycarbamid ist **richtig**?
 - a) Hydroxycarbamid ist bei Patienten mit wiederholten ZNS-Blutungen ab dem sechsten Lebensmonat indiziert.
 - b) Eine medikamentöse Therapie mit Hydroxycarbamid dient zur Vorbeugung von SCD-bedingten Komplikationen.
 - c) Eine Hydroxycarbamid-Therapie bei Erwachsenen senkt die Mortalität um 10 %.
 - d) Bei Kindern wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen beobachtet.
 - e) Etwa die Hälfte der Patienten mit SCD spricht nicht auf Hydroxycarbamid an.

5. Welche Aussage zu Transfusionen bei Patienten mit SCD ist **falsch**?
 - a) Transfusionen können zur Behandlung von Akutkomplikationen und für eine Dauertherapie indiziert sein.
 - b) In der Behandlung von Akutkomplikationen stehen die Einfachtransfusion (auch *On-Top*-Transfusion) oder die Austauschtransfusion zur Verfügung.
 - c) Austauschtransfusionen sind u. a. indiziert bei Organversagen, fulminantem akuten Thoraxsyndrom (ATS) und Sepsis.
 - d) Einfachtransfusionen werden u. a. bei der Therapie des Girdle-Syndroms oder bei einem beginnenden ATS eingesetzt.
 - e) Nach der ersten Transfusion sollte eine klassische Blutgruppenbestimmung auf der Tüpfelplatte durchgeführt werden.

6. Wie hoch ist die Überlebensrate eines SCD-Patienten im Kindesalter nach Stammzellspende von einem HLA-(Humanem-Leukozyten-Antigen-)identen Geschwister?

- a) $\leq 70\%$
- b) 71 – 75 %
- c) 76 – 85 %
- d) 86 – 90 %
- e) $> 90\%$

7. Welche Aussage zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) mittels unverwandter oder HLA-haploidenter Stammzellspender ist falsch?

- a) Patienten mit einer HSZT eines HLA-identen, unverwandten Spenders zeigen ein vergleichbar gutes ereignisfreies Überleben wie Patienten mit verwandtem Spender.
- b) Eine Nabelschnurbluttransfusion von unverwandten Spendern wird nicht empfohlen.
- c) Aufgrund der noch geringen Datenlage zur HSZT mittels HLA-haploidenter Stammzellspender wird diese Therapie außerhalb von Studien oder spezialisierten Zentren noch nicht empfohlen.
- d) Das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit HSZT eines HLA-haploidenten Stammzellspenders fiel in der Vergangenheit allgemein weniger gut aus als bei HLA-identen, verwandten Spendern.
- e) Neueste Ergebnisse einer Studie zur HSZT eines HLA-haploidenten Spenders in Kombination mit einer immunsuppressiven Begleittherapie anhand zweier Kohorten zeigten ein Fünf-Jahres-Überleben von 84 – 100 %.

8. Crizanlizumab reduziert die Adhäsion zwischen Blutzellen und Gefäßendothelzellen durch Hemmung von ...?

- a) E-Selektin
- b) P-Selektin
- c) *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1)
- d) *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (VCAM-1)
- e) *Lymphocyte Function-Associated Antigen 1* (LFA-1)

9. Ein Ansatz neuer Therapieoptionen ist die medikamentöse Induktion von HbF (fetalem Hämoglobin). Welche der folgenden Substanzen wird diesbezüglich in klinischen Studien mit SCD-Patienten untersucht?

- a) Lenalidomid
- b) Edoxaban
- c) Guadecitabin
- d) Decitabin
- e) Roflumilast

10. Welche Aussage zu Gentherapien in der Behandlung der SCD ist richtig?

- a) Bei einer additiven Gentherapie wird z. B. eine polymerisierende Variante des *HBB*-Gens in das Genom eingebracht.
- b) Bei der HbF-Induktion wird die Expression des fetalen Hämoglobins durch die Modifikation von genregulierenden Sequenzen gesteigert.
- c) Die Therapie mit LentiGlobin BB305 dient der Einbringung funktionaler α -Ketten des Hämoglobins in das Genom.
- d) Mittels genregulierender Sequenzen wie *Micro RNA* (Micro kursiv) wird versucht die Expression von HbS zu fördern.
- e) CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats-Associated Protein-9 Nuclease*) wird zur gezielten Deletion des mutierten α -Globin-Gens erforscht.

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Selim Corbacioglu

Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation,
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Regensburg

INTERESSENKONFLIKTE

Beratertätigkeit: Bluebird Bio, Collectis, CrispR Therapeutics AG, Jazz Pharmaceuticals, Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG, Novartis Pharma GmbH, Riemsler Pharma, Vertex Pharmaceuticals

Dr. med. Lena Oevermann

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie,
Charité Universitätsmedizin Berlin

INTERESSENKONFLIKTE

Beratertätigkeit: Addmedica, Bluebird Bio, Global Blood Therapeutics, Jazz Pharmaceuticals, Novartis Pharma GmbH

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München (cme.medlearning.de) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma mit insgesamt 10.282 € (KW MEDIPOINT: 3.432 €; MedLearning: 6.850,00 €) finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung werden dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg

www.novartis.de