

## Sichelzellkrankheit und Beta-Thalassämie: Zielgerichtete Geneditierungstherapie erzielt Behandlungserfolg bei Kindern

**Die Wirksamkeit des neuartigen Verfahrens Exa-Cel, das auf der präzisen „Genschere“ CRISPR/Cas9 basiert, wurde bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Thalassämie und Sichelzellkrankheit in früheren Studien unter Düsseldorfer Beteiligung bereits nachgewiesen. Eine neue Studie, die auch an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) und dem Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) durchgeführt wurde, zeigt nun eine Wirksamkeit bei Kindern ab fünf Jahren. Für die Betroffenen, die für einen bestmöglichen Behandlungserfolg auf einen möglichst frühen Therapiebeginn angewiesen sind, sind diese Ergebnisse wegweisend. Die Ergebnisse wurden nun im New England Journal of Medicine veröffentlicht.**

Im Fokus der aktuellen klinischen Studie standen die Beta-Thalassämie (TDT) und die Sichelzellkrankheit (SCD). Bei beiden Erkrankungen ist die Bildung oder Funktion des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin gestört. Patienten mit TDT benötigen lebenslang regelmäßig Bluttransfusionen, die aber zu einer Überdosis von Eisen führen und so lebenswichtige Organe wie Herz und Leber nachhaltig schädigen können.

Bei Betroffenen mit Sichelzellkrankheit führt eine Funktionsstörung des roten Blutfarbstoffs zu einer Verformung roter Blutkörperchen und damit zur Verstopfung von Blutgefäßen. Dies verursacht krisenhafte Durchblutungsstörungen, die die Patienten unvermutet treffen und mit extrem starken, oft mehrtägigen Schmerzen einhergehen sowie lebenswichtige Organe wie das Gehirn, die Lunge und die Nieren langfristig schädigen.

Die Lebenserwartung ist bei beiden Erkrankungen deutlich reduziert. Zudem sind die Lebensqualität und gesellschaftliche Teilhabe durch die Symptome, aber auch die Therapie häufig erheblich eingeschränkt. Auch bei optimaler konventioneller Behandlung, zum Beispiel mit regelmäßigen Bluttransfusionen, können die Symptome häufig nicht vollends verhindert werden.

Für Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren steht seit wenigen Jahren die neuartige Therapie „Exa-Cel“ (exagamglogene autotemcel) zur Verfügung, die auf der präzisen „Genschere“ CRISPR/Cas9 basiert. Da ein frühzeitiger Therapiestart Organschäden und damit Langzeitfolgen beider Erkrankungen verhindern kann, ist der Therapiebedarf gerade bei Kindern besonders hoch.

Bereits 2024 wurde im Rahmen einer Studie, an der auch die Klinik für Kinder-Hämatologie, -Onkologie und Klinische Immunologie am UKD (Direktor: Prof. Dr. Arndt Borkhardt) beteiligt war, die Wirksamkeit von Exa-Cel bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen nachgewiesen.

Als eine von nur acht Kliniken weltweit und einzige Einrichtung in Deutschland hat sich diese Klinik nun an der weltweit ersten Studie zum Einsatz einer Geneditierungstherapie bei Kindern beteiligt. Durchgeführt wurde die Studie im Bereich Pädiatrische Stammzelltherapie, geleitet von Prof. Dr. Roland Meisel.

Der Wirkmechanismus von Exa-Cel besteht darin, durch eine präzise und stabile genetische Veränderung von patienteneigenen, blutbildenden Stammzellen, die durch Einsatz der Genschere

CRISPR/Cas9 erreicht wird, das Programm für die Bildung von frühkindlichem, sogenanntem fötalem Hämoglobin dauerhaft zu reaktivieren. Das fötale Hämoglobin versorgt Ungeborene im Mutterleib und junge Säuglinge bis zum dritten Lebensmonat perfekt mit Blutsauerstoff. Es wird danach zu Gunsten der erwachsenen Version des Hämoglobins, adultem Hämoglobin, abgeschaltet, das im gesunden Menschen diese Funktion übernimmt.

Bei Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie oder Sichelzellerkrankung ist die Bildung von adultem Hämoglobin entweder gar nicht möglich (TDT) oder aber dessen Funktion ist nachhaltig gestört (SCD). Durch die Reaktivierung des fötalen Hämoglobins soll die Bildung normal funktionstüchtiger roter Blutkörperchen und damit die Versorgung mit Blutsauerstoff wieder hergestellt werden.

Um die Therapie durchführen zu können, müssen den Betroffenen zunächst mittels einer sogenannten Apherese Zellen aus dem Blut entnommen werden, um daraus die körpereigenen blutbildenden Stammzellen zu isolieren. Diese werden dann in einem Speziallabor durch das CRISPR/Cas9-Verfahren so verändert, dass sie wieder fötales Hämoglobin herstellen können. Bevor die Betroffenen mit diesen nun genetisch veränderten Stammzellen behandelt werden, müssen sie sich im nächsten Schritt einer Chemotherapie unterziehen, um die defekten eigenen Stammzellen im Knochenmark zu zerstören. Bei Therapieerfolg schaffen es die genetisch veränderten Stammzellen dann, fötales Hämoglobin herzustellen und die Versorgung mit Blutsauerstoff dauerhaft sicherzustellen.

Insgesamt wurden 15 Kinder mit Beta-Thalassämie und 11 Kinder mit SCD im Alter von fünf bis elf Jahren in die Studie eingeschlossen, mit beeindruckenden Ergebnissen: Eine erste Evaluation im Median 16 Monaten nach der Therapie zeigte nun eine Unabhängigkeit von Transfusionen bei allen behandelten Kindern mit TDT und ein völliges Verschwinden aller krisenhaften Schmerzepisoden bei allen Kindern mit SCD, die in die aktuelle Zwischenanalyse einbezogen werden konnten. „Wir wissen über beide Erkrankungen, dass eine möglichst frühzeitige Therapie optimal ist, um bereits früh im Leben eintretende und im weiteren Verlauf oft irreversible Schäden im Körper zu verhindern“, erläutert Prof. Meisel. „Umso mehr freuen wir uns, dass die aktuelle Publikation das kurative Potenzial dieses völlig neuartigen Therapieverfahrens bei Kindern ab fünf Jahren zeigt.“

Bevor Exa-Cel zum Routineeinsatz auch bei Kindern verfügbar sein wird, muss noch das reguläre Zulassungsverfahren durchlaufen werden. Zudem werden alle mit Exa-Cel behandelten Kinder in eine Follow-up-Studie aufgenommen, die den langfristigen Therapieerfolg untersuchen soll. Diese 15-jährige Nachbeobachtung wird wichtige Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit sammeln.

Nächste Schritte zielen darauf ab, die Chemotherapie, mit der die patienteneigenen Stammzellen zerstört werden, die aber schwere und in seltenen Fällen auch lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen kann, durch besser verträgliche, aber gleichsam effiziente Alternativen zu ersetzen. Entsprechende Ansätze werden bereits intensiv untersucht und erste klinische Studien hierzu stehen in den Startlöchern.

### **Originalpublikation:**

Exa-cel in Children with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia or Sickle Cell Disease  
H. Frangoul, J. de la Fuente, Y. Chopra, R. Meisel, P. J. Amrolia, M. Algeri, A. Sharma, M. D. Cappellini, S. Corbacioglu, A. Kattamis, S. Lobitz, M. de Montalembert, D. Rondelli, S. Sheth, M. H. Steinberg, M. C. Walters, K. Boerner, T. Liu, S. Zairis, W. Hobbs, S. A. Grupp, F. Locatelli. New England Journal of Medicine 2026.  
DOI: 10.1056/NEJMoa2603387