

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V01210080

Arvelige erythrocytsygdomme

Andreas Glenthøj

Afdeling for Blodsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V01210080

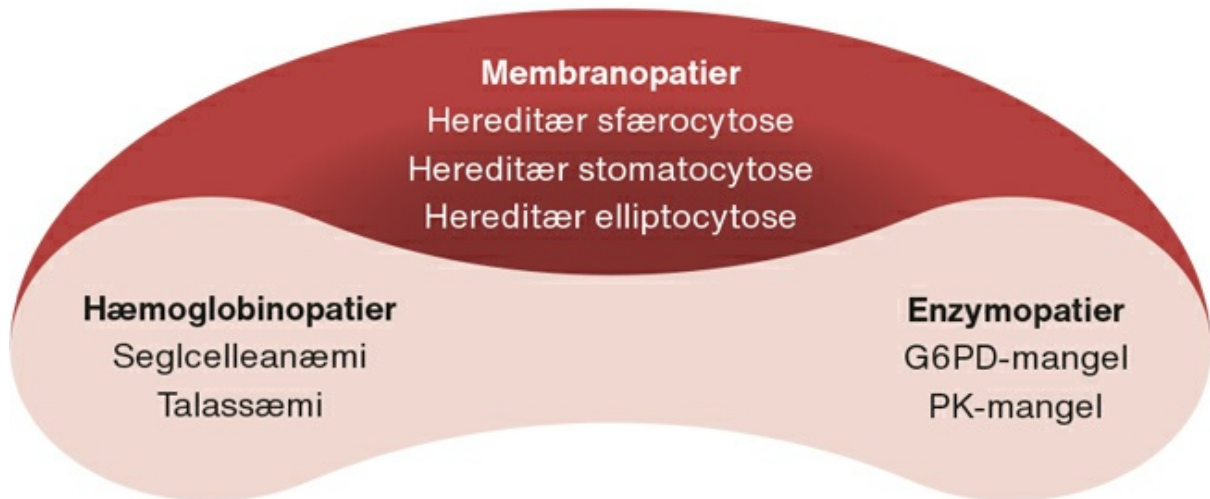
HOVEDBUDSKABER

- Den traditionelle behandling af arvelige anæmier med folinsyre, transfusioner og evt. splenektomi udfordres af talrige målrettede behandlinger.
- Målrettede medicinske behandlinger testes til alle typer arvelige anæmier.
- Genterapier til hæmoglobinsygdomme er enten godkendt eller i fremskredne kliniske forsøg og har kurativt potentiale uden behov for allogen stamcelletransplantation.

Arvelige erythrocytsygdomme/anæmier er de hyppigste genetiske sygdomme på verdensplan. Mere end 7% af verdens befolkning er heterozygot bærer af en hæmoglobinopati, hvilket skyldes den betydelige overlevelsesfordel i områder, der er endemiske for malaria [1]. I Danmark er prævalensen af hæmoglobinopatier mangedoblet siden årtusindeskiftet [2]. Samtidig har forbedret diagnostik af og fokus på øvrige arvelige anæmier væsentligt øget antallet af kendte tilfælde af disse [2].

Terminologisk inddeler man de arvelige erythrocytsygdomme efter typen af den genetiske defekt (**Figur 1**) i hæmoglobinopatier, enzymopatier og membranopatier.

FIGUR 1 Inddeling af erythrocytsygdomme i hæmoglobinopatier, membranopatier og enzymopatier.



G6PD = glukose-6-fosfat-dehydrogenase; PK = pyruvatkinase.

Gennem årtier har behandlingen af disse anæmier været centreret om folinsyretilskud, blodtransfusioner, jernkatering og eventuel splenektomi [3]. Over årene er den støttende behandling gradvist blevet bedret, f.eks. gennem bedre fænotypning af blodprodukter, oral jernkatering [4, 5] og allogene stamcelletransplantation. Det traditionelle behandlingsparadigme udfordres nu af talrige målrettede medicinske behandlinger og kommerciel tilgængelig genterapi.

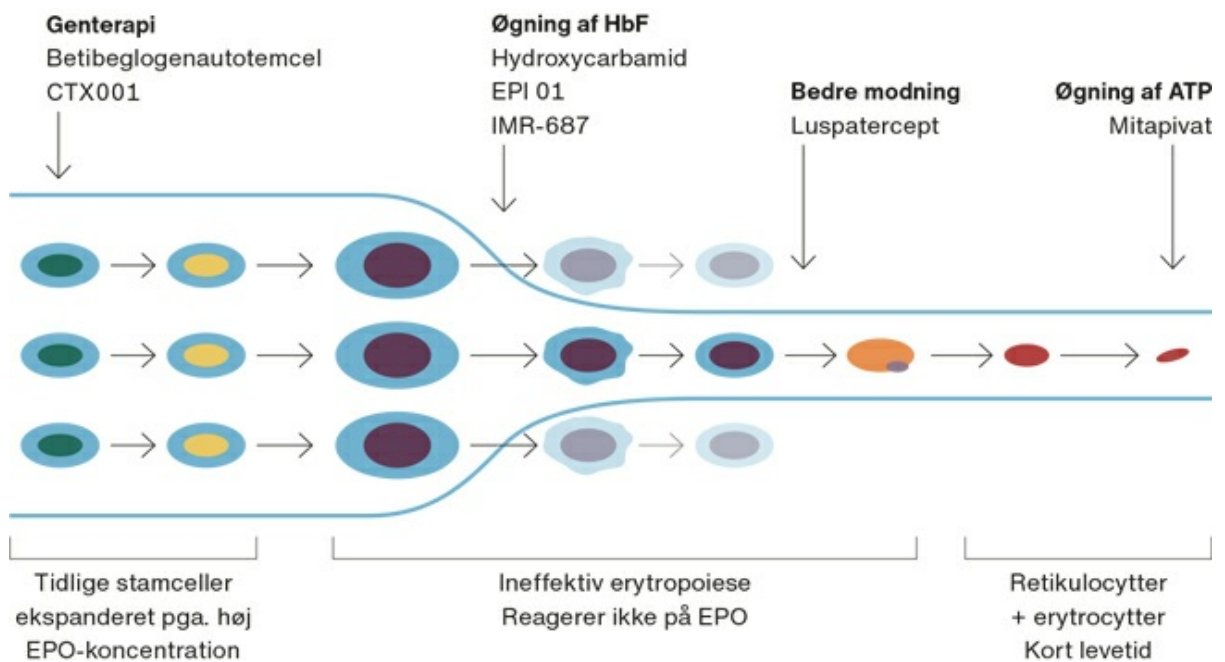
HÆMOGLOBINOPATIER

Hæmoglobinopatier inddeles i kvantitative (talassæmier) og kvalitative (varianter såsom seglcelleanæmi) typer.

β-talassæmi

Transfusionskrævende β-talassæmi skyldes nedsat/manglende dannelse af β-globin, som er en essentiel byggesten i voksenalbumin (Hb_{A1} = α₂β₂). Mangel på β-globin fører til ineffektiv dannelse af erythrocytter i knoglemarven (erythropoiese) og nedsat levetid for de modne erythrocytter. Dette medfører svær anæmi få måneder efter fødslen, hvilket ubehandlet vil føre til død i den tidlige barndom. Hjørnestenen i behandlingen er regelmæssige blodtransfusioner, der erstatter knoglemarvens produktion af erythrocytter og kobles med jernkatering for at hindre den livstruende sekundære hæmokromatose. Et væld af nye medicinske behandlinger (Figur 2) er i kliniske forsøg, og European Medicines Agency (EMA) har for nylig godkendt to nye præparater, luspatercept og betibeglogenautotemcel, til behandling af β-talassæmi.

FIGUR 2 Dannelsen af erythrocytter i knoglemarven ved β -talassæmi. De tidlige stamceller stimuleres af høje niveauer af erythropoietin. Manglende β -globinsyntese bevirker dog over-skud af toksiske α -globinmolekyler, som giver ineffektiv modning af erythrocytterne og apoptose. De erythrocytter, som kommer gennem knoglemarven, har en kort levetid. Præparater i fed skrift er EMA-godkendte, mens resten er i kliniske trials.



ATP = adenosintrifosfat; EMA = European Medicines Agency; EPO = erythropoietin;
HbF = føtalt hæmoglobin ($\alpha_2\gamma_2$).

Medicinske behandlinger

Luspatercept er et EMA-godkendt, sukutant injicerbar rekombinant fusionsprotein, der fjerner tissue growth factor (TGF)- β -agonister og derved blokerer den overaktiverede Smad2/3-signallering ved β -talassæmi. Herved faciliteres den terminale erythropoiese, hvilket bevirker øget egenproduktion af erythrocytter og en deraf følgende reduktion i transfusionsbyrden [6]. Behandlingen er EMA-godkendt til voksne, men et pædiatrisk fase 2-studium forventes påbegyndt i april 2021.

Induktion af gamma-globin som erstatning for β -globin er et andet attraktivt behandlingsprincip. Funktionelt bevirker det dannelse af føtalt hæmoglobin (HbF = $\alpha_2\gamma_2$), som er en glimrende erstatning for Hb_{A1} ($\alpha_2\beta_2$). Hidtil har hydroxycarbamid været den eneste bredt anvendte farmakologiske inducer af HbF ved β -talassæmi, men effekten er begrænset til udvalgte tilfælde af β -thalassaemia intermedia [7]. Demetylerende behandling, f.eks. med 5-azacitidin, er en anden velkendt metode til øgning af HbF [8], men hidtidige præparater har været for toksiske og logistisk besværlige at anvende i forhold til den beskedne effekt. IMR-687 er en ny peroralt givet inhibitor af phosphodiesterase type 9 (PDE9), der er påbegyndt klinisk forsøg med til voksne i en række lande, herunder Danmark (NCT04411082). Præparatet øger niveauet af cyklisk guanosinmonofosfat i erytroide forstadier og derved dannelsen af HbF.

Øgning af adenosintrifosfat (ATP)-niveauet i erythrocytter, f.eks. ved pyruvatkinase (PK)-aktivatoren mitapivat, lader til at være meget lovende inden for både α - og β -talassæmi [9], hvor næsten alle ikketransfusionskrævende patienter oplevede en signifikant stigning i hæmoglobinniveauet. Der er derfor store forventninger til de

kommende fase 3-forsøg med voksne.

Genterapi

Betibeglogena autotemcel er en EMA-godkendt lentiviral genterapi, hvor β -globin-genet introduceres i hæmatopoietiske stamceller. Behandlingen er godkendt til patienter ≥ 12 år med transfusionskrævende β -talassæmi og non- B^0/B^0 -genotype, men resultater fra det igangværende hæmoglobin-212-studium forventes at udvide indikationen til patienter ≥ 2 år og alle genotyper. Behandlingen kræver både høst af patientens egne hæmatopoietiske stamceller og fjernelse af den talassæmiske knoglemarv ved kemoterapi, før de genkorrigerede stamceller kan indgives [10]. Alene listepriisen på 10 mio. kr. gør behandlingen til den hidtil dyrest registrerede, og prisen er derfor ikke overraskende genstand for både debat og forhandling over hele Europa. Til gengæld opnår langt de fleste patienter transfusionsfrihed i kliniske studier [11], og bivirkningerne forventes at være væsentligt færre end ved en allogen stamcelletransplantation. Der foreligger dog ikke langtidsdata, og det var især opmærksomhed på risikoen for sekundær malignitet, som satte en stopper for den tidligere generation [12]. Flere konkurrerende genterapier er i kliniske test, herunder genterapiteknologi baseret på CRISPR/Cas9, hvor man genaktiverer dannelse af gamma-globin og derved øger HbF.

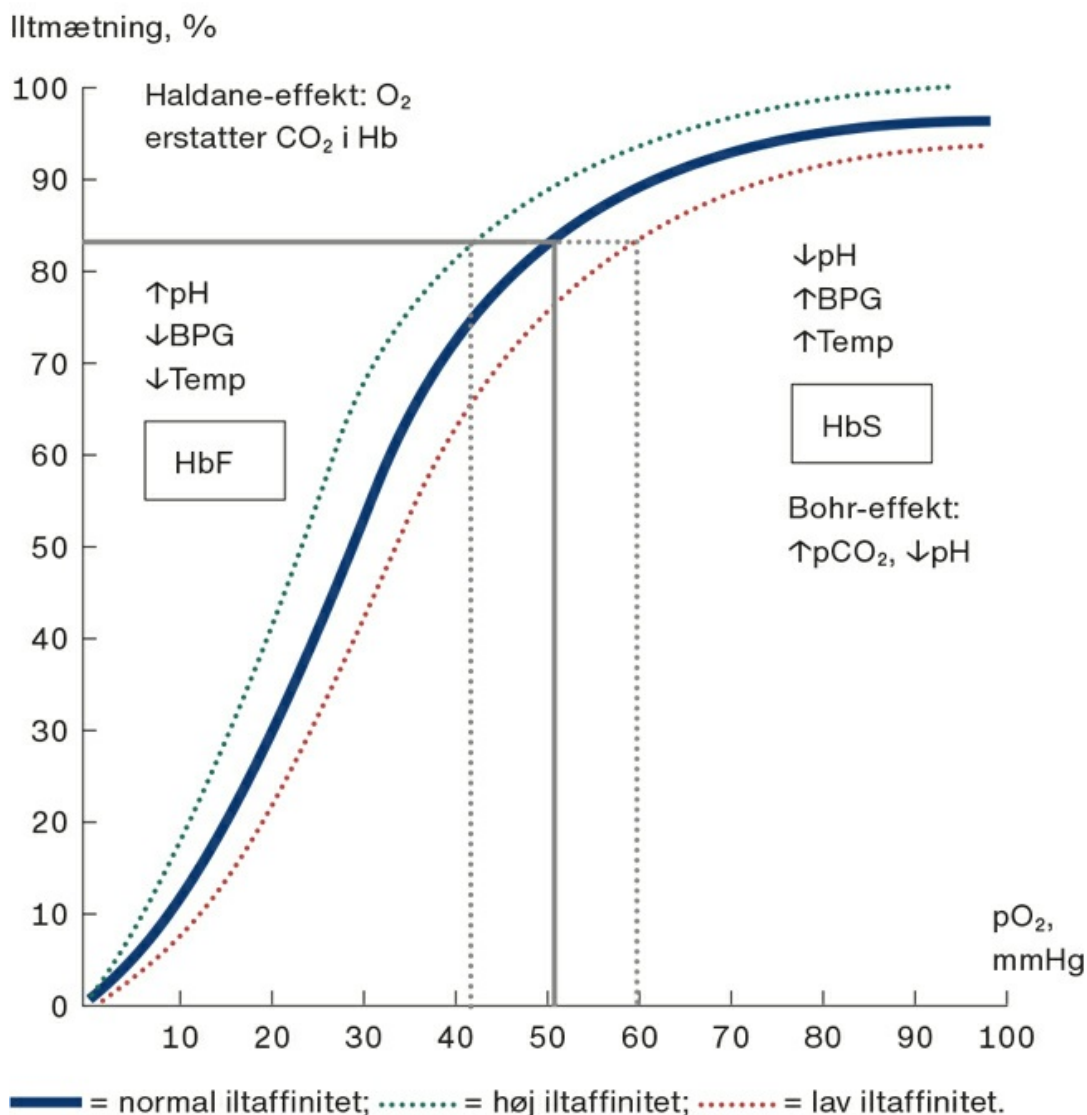
Seglcelleanæmi

Seglcelleanæmi skyldes en medfødt hæmoglobinvariant, HbS, der ved lav iltmætning bevirker polymerisering af hæmoglobinmolekylerne i erythrocytter og dannelse af rigide seglceller. Disse sætter sig fast i mikrocirkulationen og forårsager ofte smertefuld vævsiskæmi (vasookklusive kriser) og progressiv organskade [13]. Selvom seglcelleanæmi er en særdeles prævalent sygdom med velbeskrevet genetisk årsag (*HBB* Glu6Val) har forebyggende behandling hidtil været begrænset til penicillinprofylakse, vaccinationer, hydroxycarbamid, forskellige transfusionsmodaliteter og i sjældne tilfælde allogen stamcelletransplantation. I de senere år er interessen dog øget voldsomt, og talrige behandlinger er enten godkendt eller i pipeline [14].

Medicinske behandlinger

HbS er en lavaffinitetshæmoglobinvariant, dvs. at HbS meget let afgiver ilt til væv (**Figur 3**). Lav iltmætning af HbS øger sickling, hvorimod øgning af iltaffiniteten hindrer dannelse af seglceller. Voxelotor er Food and Drug Administration-godkendte tabletter, hvor det aktive stof binder til HbS og øger dets iltaffinitet. Fase 3-studiet af voxelotor viste en overbevisende stigning i hæmoglobinniveauet hos patienter med seglcelleanæmi, men desværre ikke en reduktion i antallet af vasookklusive kriser [15]. Mitapivat øger aktiviteten af enzymet PK, hvorved det sidste og ATP-dannende skridt i glykolosen og dermed udbuddet af ATP aktiveres [16], hvilket bedrer erythrocytternes evne til at modstå stress ved seglcelleanæmi. Vigtigere er det nok, at den accelererede glykolyse mindsker niveauet af glykolyseproduktet 2,3-bifosfoglycerat og herved øger HbS' iltaffinitet.

FIGUR 3 Hæmoglobins dissociationskurve. Iltafgivelsen påvirkes af lokale faktorer såsom 2,3-bifosfoglycerat (BPG), temperatur (Temp), pH og pCO₂. De hyppige hæmoglobin (Hb)-varianter HbF (føtalt) og HbS (seglcelle-) er henholdsvis høj- og lavaffinitetsvarianter.



Som ved β -talassæmi er induktion af gamma-globin som erstatning for β -globin et yderst attraktivt behandlingsprincip, da gamma-globin ikke kan indgå i sicklingsprocessen. Denne positive effekt er påvist ved talrige undersøgelser af hydroxycarbamid, som i dag indgår i rutinebehandlingen af seglcelleanæmi. IMR-687 undersøges også til behandling af seglcelleanæmi som en attraktiv aktivator af HbF [17, 18]. Det er sandsynligt, at patienterne bliver symptomfri, hvis det blot lykkes at inducere 20% HbF [19]. Samtidig er oral demetylerende behandling med tetrahydrouridin kombineret med decitabin tilsyneladende veltålt og effektivt til øgning af HbF hos patienter med seglcelleanæmi [20].

Crizanlizumab er et monoklonalt antistof, der blokerer P-selectin og derved adhæSION af f.eks. neutrofile

granulocytter til endotelceller. Neutrofile granulocytter spiller en central rolle i dannelse af blodpropper også ved seglcelleanæmi. I et fase 3-studie resulterede crizanlizumab givet intravenøst hver tredje uge i en 45%’s reduktion i antallet af seglcellekriser [4], hvilket har ført til EMA-godkendelse af lægemidlet.

L-glutamin har været undersøgt i årtier til behandling af seglcelleanæmi pga. dets mulige antioxidative effekt. Det var dog først i 2018, at man i et fase 3-studium kunne påvise effekt i form af en tredjedel reduktion i antallet af indlæggelser hos interventionsgruppen [4]. Det har ført til godkendelse i USA, men ikke i Europa, hvor firmaet bag valgte at trække deres EMA-ansøgning tilbage. Det forhindrer dog ikke europæiske patienter i at benytte L-glutamin som kosttilskud.

ENZYMOPATIER

Erythrocytzymmangelsygdomme er ikke sjældne. Mere end 6% af verdens befolkning lider af X-bundet glukose-6-fosfat-dehydrogenase (G6PD)-mangel [21], hvilket afspejler den endemiske forekomst i malariaområder. G6PD-mangel efterlader erythrocytten sårbar over for oxidativt stress, hvilket kan udløse potentielt livstruende hæmolyse ved indtagelse af bestemte fødevarer (først og fremmest favabønner), visse medicamina eller infektioner [22], og undgåelse af disse er den centrale behandlingsstrategi ved G6PD-mangel.

PK-mangel er med en prævalens på 1:20.000-1:300.000 den hyppigste enzymdefekt blandt personer af nordeuropæiske oprindelse [23]. Hidtil har behandlingen været centreret om blodtransfusioner og splenektomi. Kliniske forsøg med PK-enzymaktivatoren mitapivat ved PK-mangel viser dog, at lidt under halvdelen af patienterne får en betydelig stigning i hæmoglobinniveau med denne målrettede behandling [24], hvilket også blev påvist hos voksne i de nyligt afsluttede fase 3-studier med dansk deltagelse. Fase 3-studier af behandling med mitapivat til børn forventes snart at begynde. Effekten er stærkt afhængig af den underliggende genetiske defekt i genet for PK, *PKLR*. Som nævnt er enzymaktivering af PK en attraktiv måde at behandle andre erythrocytsygdomme på, hvor PK-aktiviteten ikke er hæmmet af *PKLR*-mutationer. Ud over den medicinske behandling er forsøg med lentiviral genterapi til behandling af PK-mangel påbegyndt hos børn og voksne i Europa og USA (NCT04105166).

MEMBRANOPATIER

Erythrocytmembransygdomme omfatter defekter i erythrocytmembranens cytoskelet (f.eks. arvelig sfærocytose) og ionkanaler (arvelig stomatocytose). Arvelig sfærocytose formodes at have en prævalens på ca. 1:2.000 [25], men det er givetvis kun de mere udtalte tilfælde, der diagnosticeres. Teknologiske fremskridt inden for diagnostikken, f.eks. eosin-5'-maleimide (EMA)-bindingstest, osmotisk gradient ektacytometri og gendiagnostik, har bedret diagnostikken [26] og forbedret grundlaget for målrettet behandling. Foreløbig er behandling med blodtransfusioner og splenektomi dog stadig hjørnestenene i behandlingen af arvelig sfærocytose. Prækliniske data tyder på, at PK-enzymaktivatoren mitapivat øger hæmoglobinkoncentrationen ved arvelig sfærocytose [27], hvilket vil danne grundlag for kliniske forsøg.

Ved arvelig stomatocytose er splenektomi som udgangspunkt kontraindiceret, da det er stærkt forbundet med en udtalt trombosetendens [3], hvorved behandlingsmulighederne er begrænset til blodtransfusioner. Terapeutisk er der dog grundlag for både behandling med PK-aktivatoren mitapivat [28] og hæmning af Gardos-ionkanalen med senicapoc [20], hvoraf sidstnævnte nu er påbegyndt i et klinisk forsøg (NCT04372498).

KONKLUSION

Arvelige anæmier har trods deres hyppige samlede forekomst været genstand for relativ beskeden

opmærksomhed. Europa-Kommissionen har gennem sit europæiske referencenetværk for sjældne hæmatologiske sygdomme (EuroBloodNet) sat fokus på sjældne anæmier, senest ved etablering af den paneuropæisk database »Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform«, der på europæisk plan kortlægger arvelige anæmier og deres sjældne undertyper. Herved dannes der et stærkt fundament for fremtidig afprøvning af nye behandlinger. Samtidig har medicinalindustrien fået øjnene op for især de højfrekvente arvelige anæmier (hæmoglobinopatiene), som plager millioner af mennesker. Bemærkelsesværdigt har sjældne anæmiiformer såsom PK-mangel dog også fået stor opmærksomhed på det seneste, og behandlingen af disse talrige »orphan diseases« går derved en lysere og mere spændende fremtid i møde. Behandlingerne vil i sig selv givetvis blive omkostningstunge og underlagt nøje vurdering fra Medicinrådet. Samtidig rummer de dog muligheden for grundlæggende at mildne og i nogle tilfælde endda kurere svært invaliderende sygdomme og derved transformere patienternes livskvalitet og potentiale til det bedre.

Korrespondance *Andreas Glenthøj*. E-mail: andreas.glenthøj@regionh.dk

Antaget 10. marts 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V01210080

SUMMARY

Hereditary anaemias

Andreas Glenthøj

Ugeskr Læger 2021;183:V01210080

Hereditary anaemias are the most prevalent genetic disorders worldwide. Until recently, treatment options were mostly supportive or surgical, i.e. splenectomy. Recently, several medical treatments designed for frequent haemoglobinopathies such as thalassaemia and sickle cell disease have become available, and numerous new clinical trials hold promise of many more to come. Even rare anaemias such as pyruvate kinase deficiency have promising clinical trials with targeted therapies. Together, these herald hope for future treatment options for patients living with hereditary anaemias, which is discussed in this review.

REFERENCER

1. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480-7.
2. Hansen DL, Glenthøj A, Möller S et al. Prevalence of congenital hemolytic disorders in Denmark, 2000–2016. *Clin Epidemiol* 2020;12:485-95.
3. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica* 2017;102:1304-13.
4. Jordan LB, Vekeman F, Sengupta A et al. Persistence and compliance of deferoxamine versus deferasirox in Medicaid patients with sickle-cell disease. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:173-81.
5. Fasano RM, Chou ST. Red blood cell antigen genotyping for sickle cell disease, thalassemia, and other transfusion

- complications. *Transfus Med Rev* 2016;30:197-201.
6. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med* 2020;382:1219-31.
 7. Dixit A, Chatterjee TC, Mishra P et al. Hydroxyurea in thalassemia intermedia – a promising therapy. *Ann Hematol* 2005;84:441-6.
 8. de Dreuzy E, Bhukhai K, Leboulch P et al. Current and future alternative therapies for beta-thalassemia major. *Biomed J* 2016;39:24-38.
 9. Kalle Kwaifa I, Lai MI, Md Noor S. Non-deletional alpha thalassaemia: A review. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:166.
 10. Ifversen MS, Masmas TN, Kornblit B et al. Behandling af monogene sygdomme ved viral transduktion af hæmatopoietiske stamceller. *Ugeskr Læger* 2020;182:V06200458.
 11. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med* 2018;378:1479-93.
 12. Check E. Second cancer case halts gene-therapy trials. *Nature* 2003;421:305.
 13. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376:1561-73.
 14. Nardo-Marino A, Brousse V, Rees D. Emerging therapies in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2020;190:149-72.
 15. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI et al. A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2019;381:509-19.
 16. Rab MAE, van Oirschot BA, Kosinski PA et al. AG-348 (Mitapivat), an allosteric activator of red blood cell pyruvate kinase, increases enzymatic activity, protein stability, and ATP levels over a broad range of PKLR genotypes. *Haematologica* 2021;106:238-49.
 17. McArthur JG, Svenstrup N, Chen C et al. A novel, highly potent and selective phosphodiesterase-9 inhibitor for the treatment of sickle cell disease. *Haematologica* 2020;105:623-31.
 18. McArthur JG, Svenstrup N, Chen C et al. A novel, highly potent and selective phosphodiesterase-9 inhibitor for the treatment of sickle cell disease. *Haematologica* 2020;105:623-31 Estepp 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;92:1333-9.
 19. Rapetti-Mauss R, Soriani O, Vinti H et al. Senicapoc: A potent candidate for the treatment of a subset of hereditary xerocytosis caused by mutations in the gardos channel. *Haematologica* [Internet] Ferrata Storti Foundation; 2016 [henvist 9 januar 2021];101:e431-5. Tilgået fra: <http://maxchelator.stanford.edu/CaEGTA->
 20. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Blood* [Internet] 2020;13:21-38. Tilgået fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10916676>
 21. G6PD Deficiency Association: www.g6pd.org (8. apr 2021).
 22. Al-Samkari H, van Beers EJ, Kuo KHM et al. The variable manifestations of disease in pyruvate kinase deficiency and their management. *Haematologica* 2020;105:2229-39.
 23. Grace RF, Rose C, Layton DM et al. Safety and efficacy of mitapivat in pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 2019;381:933-44.
 24. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet* 2008;372:1411-26.
 25. Glenthøj A, Sharfo A, Brieghel C et al. Improving the EMA binding test by using commercially available fluorescent beads. *Front Physiol* 2020;11:1-7.
 26. Mattè A, Anand W, Federti E. The pyruvate kinase activator mitapivat ameliorates anemia and prevents iron overload in a mouse model of hereditary spherocytosis. *Blood* 2020;136(suppl 1):29.
 27. Rab MAE, van Oirschot BA, van Straaten S et al. Decreased activity and stability of pyruvate kinase in hereditary hemolytic anemia: a potential target for therapy by AG-348 (mitapivat), an allosteric activator of red blood cell pyruvate kinase. *Blood* 2019;134:3506.