



PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE

ZIELGERICHTETE THERAPIEN FÜR PIDs



Die Informationen in dieser Broschüre beruhen auf der zum Zeitpunkt der Erstellung verfügbaren Literatur. Die Broschüre soll einen allgemeinen Überblick geben und ist kein Leitfaden für die klinische Praxis. Zu diesem Zweck konsultieren Sie bitte die Behandlungsrichtlinien in Ihrem Land.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CANDLE	Chronische atypische neutrophile Dermatose mit Lipodystrophie und erhöhter Temperatur
CAPS	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom
DIRA	Defizienz des Interleukin 1-Rezeptor-Antagonisten
FCAS	Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom
GOF	Gain-Of-Function
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
mAb	Monoklonaler Antikörper
LRBA	Abk. für engl. Lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein
mTOR	Abk. für engl. Mammalian target of rapamycin
MWS	Muckle-Wells-Syndrom
PID	Primärer Immundefekt
POMP	Proteasomales Reifungsprotein

Zielgerichtete Therapien für PIDs (1. Ausgabe)

© Internationale Patientenorganisation für Primäre Immundefekte (IPOPI), Überarbeitete Version, 2023

Veröffentlicht durch IPOPI: IPOPI.org

EINLEITUNG

Diese Broschüre soll darüber aufklären, wie Biologika oder Small Molecule-Medikamente in der zielgerichteten Therapie von PIDs eingesetzt werden können.

Primäre Immundefekte (PIDs) sind eine Gruppe seltener Erkrankungen die auftreten, wenn einzelne Komponenten (vorwiegend Zellen und/oder Proteine) des Immunsystems nicht richtig funktionieren. Menschen mit PIDs sind anfälliger für Infektionen, können diese schlechter bekämpfen und benötigen ihr Leben lang Behandlungen zur Unterstützung ihres Immunsystems. In vielen Fällen kann ihr Immunsystem auch in einer Weise fehlreguliert sein, die das Risiko für Autoimmun- und autoinflammatorische Erkrankungen, Allergien und bösartige Tumore erhöht. Sollte eine Heilung nicht möglich sein, zielt die Behandlung von PID-Patienten darauf ab, die Krankheit zu kontrollieren und Infektionen mittels antiinfektiöser Prophylaxe und/oder Gabe von Immunglobulinen zu verhindern. In letzter Zeit wurden neue zielgerichtete Therapien, einschließlich Biologika und Small Molecules, zur Behandlung verschiedener PIDs entwickelt. Im Folgenden wird genauer erläutert, worum es sich bei zielgerichteten Therapien handelt und bei welchen PID-PatientInnen sie zur Behandlung eingesetzt werden.



WAS IST EINE ZIELGERICHTETE THERAPIE?

Unser Verständnis der immunbiologischen Zusammenhänge, die der Pathophysiologie von Immundysregulation zugrundeliegen, entwickelt sich stets weiter. Auf diese Weise ist es viel besser möglich, die molekularen Ursachen immunologischer Erkrankungen zu identifizieren, was der klinischen Anwendung zielgerichteter Therapien den Weg bereitet. Einige zielgerichtete Therapien zielen spezifisch auf molekulare Komponenten des Immunsystems ab und können so beispielsweise die Expression eines bestimmten Gens beeinflussen oder die Aktivität eines einzelnen Proteins oder Zelltyps regulieren. Auf diese Weise inhibieren oder aktivieren zielgerichtete Therapien bestimmte Komponenten des Immunsystems, welche für einen Immundefekt verantwortlich sind, oder stellen deren natürliche Funktion wieder her. Zu den zielgerichteten Therapien gehören auch Biologika und Small Molecules, die auf bestimmte Gene, Proteine oder Komponenten des Immunsystems abzielen. Bei diesen Wirkstoffen kann es sich um modifizierte Antikörper (oft auch als monoklonale Antikörper bezeichnet), oder auch um Wirkstoffe wie etwa Zytokine handeln. Insbesondere monoklonale Antikörper etablieren sich zunehmend in der biologischen Therapie vieler Krebsarten und anderer Erkrankungen.

WARUM SIND DIESE FORTSCHRITTLICHEN TECHNOLOGIEN NÜTZLICH?

Im letzten Jahrzehnt hat unser Wissen um die Genetik und die Pathophysiologie von PIDs, wie auch unser Verständnis davon, wie bestimmte Moleküle Veränderungen in wichtigen Signalwegen des Immunsystems hervorrufen, große Fortschritte gemacht. Dadurch ergeben sich neue Möglichkeiten der präzisen Behandlung von Patienten. Dieses erweiterte Wissen ermöglicht ein tieferes Verständnis der Veränderungen in der Regulation des Immunsystems und deren Auswirkungen auf die Patienten, die häufig keinem bestimmten PID oder Autoimmunerkrankung zugeordnet werden können. Die zielgerichteten Therapien bieten eine Möglichkeit, die spezifischen Defekte des Immunsystems gezielt anzusprechen, die den einzelnen PIDs zugrundeliegen. Dieser Ansatz wird manchmal auch als Präzisionsmedizin oder personalisierte Medizin bezeichnet.

WELCHE PID-PATIENTEN KÖNNEN VON ZIELGERICHTETEN THERAPIEN PROFITIEREN?

Zielgerichtete Therapien zeigen sich bisher als besonders wirksam in der Behandlung von Patienten mit klinisch manifester Immundysregulation und Autoinflammation, doch sind sie möglicherweise nicht für alle PatientInnen geeignet. Tabelle 1 fasst verschiedene zielgerichtete Therapien sowie ihre potenziellen PID-Indikationen zusammen. Wie bei allen Behandlungen sind diese Wirkstoffe mit Nebenwirkungen, wie etwa einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen, verbunden. So erhöhen beispielsweise

anti-TNF-Wirkstoffe das Tuberkuloserisiko insbesondere bei Patienten, die weitere Immunsuppressiva wie Corticosteroide erhalten. Die zielgerichtete Therapie mit Ruxolitinib kann zu Infektionen mit Herpes Simplex führen.

TABELLE 1

ZIELGERICHTETE THERAPIEN UND IHRE ZIELMOLEKÜLE¹			
Zielgerichtete Therapie	Molekulare Struktur des Medikaments	Zielmolekül	Potenzielle PID-Indikationen
Biologika			
Abatacept Belatacept	CTLA-4 IgG-Fusionsprotein	B7-1 (CD80), B7-2 (CD86)	CTLA-4-Haploinsuffizienz, LRBA-Defizienz
Anakinra	Rekombinanter humaner IL-1R-Antagonist	IL-1R	CAPS
Canakinumab	IgG1 mAb gegen humanes IL-1	IL-1 β	CAPS, FCAS MWS, DIRA
Rilonacept	IL-1R- und IL-1RAcP - gekoppelter IgG1-Antikörper		
Etanercept	Fusionsprotein	TNF- α	SAVI
Infliximab	Chimärer mAb		CANDLE-Syndrom
Adalimumab	Humanisierter mAb		POMP-Defizienz
Tocilizumab	IgG1k rekombinanter humanisierter mAb	IL-6R	STAT3-GOF

¹ Delmonte OM, Notarangelo LD. Targeted therapy with biological and small molecules in primary immunodeficiencies. Med Princ Pract 2020;29:101–12.

ZIELGERICHTETE THERAPIEN UND IHRE ZIELMOLEKÜLE ¹

Small molecules

Sirolimus	Macrolid	mTOR	NLCR4-GOF POMP-Defizienz CTLA-4-Haploinsuffizienz ² APDS
Ruxolitinib	Pyrazolmolekül	JAK1, JAK2, JAK3	STAT3-GOF* STAT1-GOF CANDLE-Syndrom
Baricitinib			
Tofacitinib	Pyrrolopyrimidin		
Leniolisib	Pyrrolopyrimidin	PI3Kδ-Inhibitor	APDS
Tadekinig-α	Rekombinantes IL-18-bindendes Protein	IL-18-bindendes Protein	NLCR4-GOF

*Nur Ruxolitinib und Tofacitinib

APDS, Aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-Delta-Syndrom; **CANDLE**, Chronische atypische neutrophile Dermatose mit Lipodystrophie und erhöhter Temperatur; **CAPS**, Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom; **DIRA**, Defizienz des Interleukin 1-Rezeptor-Antagonisten; **FCAS**, Familiäres kalteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom; **GOF**, Gain-of-Function; **Ig**, Immunglobulin; **IL**, Interleukin; **JAK**, Januskinase; **LRBA**, Lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein; **mAb**, Monoklonaler Antikörper; **mTOR**, mammalian target of rapamycin; **MWS**, Muckle-Wells-Syndrom; **POMP**, Proteasomales Reifungsprotein.

Als Beispiel einer zielgerichteten Therapie kann jene gegen die CTLA4-Haploinsuffizienz dienen. CTLA4 ist ein Protein, welches überschießende Immunantworten unterdrückt, sodass eine Verringerung der CTLA4-Menge zu verstärkter Autoimmunität führen kann. Patienten mit CTLA4-Haploinsuffizienz entwickeln Autoimmunmanifestationen in multiplen Organen einschließlich Zytopenie, entzündlicher Darmerkrankung, Psoriasis und Schilddrüsenerkrankung. Das Biologikum Abatacept kann die Immuninhibition durch CTLA4 wiederherstellen und Autoimmunität unterdrücken.³

Gain-Of-Function-Mutationen von STAT3 sind mit früh einsetzender Autoimmunität, geringer Körpergröße und Antikörpermangel assoziiert. Das

Zytokin IL-6 ist der wichtigste Aktivator des STAT3-Signalwegs, daher unterdrückt dessen Hemmung mit Tocilizumab, einem mAb gegen IL-6R, die Aktivität von STAT3 und reduziert Autoimmunsymptome.⁴

VERFÜGBARKEIT ZIELGERICHTETER THERAPIEN

Auf Grundlage gesammelter Erfahrungen, die etwa als Einzelfallberichte oder Fallserien in der medizinischen Literatur für die Behandlung von PIDs berichtet wurden, befindet sich derzeit eine zunehmende Anzahl zielgerichteter Therapien in der Erprobung.

Bevor diese Wirkstoffe jedoch als Mittel der Wahl in Betracht gezogen werden können, müssen zunächst offene Fragen etwa zur Wahl des Wirkstoffs, der angemessenen Dosierung (insbesondere bei Kindern), der Wirksamkeit hinsichtlich der Linderung verschiedener Krankheitsmanifestationen, des Monitorings der Therapie sowie der Handhabung von Nebenwirkungen, insbesondere bei infekтанfälligen PatientInnen, geklärt werden.⁵

² Egg D et al. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149: 736-746.

³ Lee S et al. Abatacept alleviates severe autoimmune symptoms in a patient carrying a de novo variant in CTLA-4. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 327–30.

⁴ Khoury T et al. Tocilizumab Promotes Regulatory T-cell Alleviation in STAT3 Gain-of-function-associated Multi-organ Autoimmune Syndrome. *Clin Ther* 2017; 39: 444–9.

⁵ Hadjadj J, Frémond M-L, Neven B. Emerging Place of JAK Inhibitors in the Treatment of Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol* 2021 Sep 17;12:717388. doi: 10.3389/fimmu.2021.717388.



WEITERE INFORMATIONEN UND UNTERSTÜTZUNG

Diese Broschüre wurde von der Internationalen Patientenorganisation für Primäre Immundefekte (IPOPI) erstellt. Darüber hinaus sind zudem weitere Broschüren aus dieser Serie verfügbar. Weitere Informationen und Details zu PID-Patientenorganisationen weltweit finden Sie unter **IPOPI.org**.

Die Übersetzung wurde von einem anderen Unternehmen als IPOPI erstellt. Obwohl jedweder Aufwand betrieben wurde um die Richtigkeit der Übersetzung sicherzustellen, übernimmt IPOPI keine Gewährleistung für die Richtigkeit, Verlässlichkeit oder zeitliche Angaben aller übersetzter Informationen. Dies schließt die Haftung aus für Verluste, die im Vertrauen auf die Richtigkeit, Verlässlichkeit oder zeitliche Angaben dieser Information entstehen.

This leaflet has been translated with support from Pharming.

GRIFOLS

Unterstützt durch einen Bildungszuschuss von GRIFOLS