

## **Multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Entzugsstudie mit Tadekinig alfa (r-hIL-18BP) bei Patienten mit IL-18-gesteuerten monogenen autoinflammatorischen Erkrankungen: NLRC4-Mutation und XIAP-Mangel**

Interleukin 18 (IL-18) ist ein Mitglied der IL-1-Superfamilie von Zytokinen, das von aktivierten Makrophagen nach mikrobieller Stimulierung produziert wird. IL-18 gilt als wichtiger Mediator von Entzündungsreaktionen und als zentraler Akteur bei pathophysiologischen Zuständen wie autoinflammatorischen und Autoimmunerkrankungen. Die biologische Aktivität von IL-18 erfordert eine strenge Regulation. In der extrazellulären Umgebung bindet das IL-18-bindende Protein (IL-18BP) IL-18 mit hoher Affinität und hemmt die entzündungsfördernde Aktivität von IL-18. Viele entzündliche Erkrankungen sind mit erhöhten Serumspiegeln von IL-18 verbunden. Seltene genetische Erkrankungen wie die NLRC4-assoziierte Autoinflammation und X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein (XIAP)-Mangel sind mit exzessiven IL-18 Serumspiegeln verbunden. Hierdurch kommt es zu einem Markophagenaktivierungssyndrom (MAS) mit einer übermäßigen Aktivierung von T-Lymphozyten und Makrophagen und einem hochentzündlichen Krankheitsbild. Die Krankheitsmanifestationen sind: hohes Fieber, Panzytopenie, Hepatitis, Hyperferritinämie und neurologische Symptome. Unbehandelt können die klinischen Zustände zu Koagulopathie, Organversagen und Tod führen.

Tadekinig alfa ist eine rekombinante Form des humanen, löslichen IL-18BP, das mit hoher Affinität an IL-18 bindet und es neutralisiert. Unter der Hypothese, dass die Hemmung des freien IL-18 durch Tadekinig alfa bei diesen seltenen angeborenen Erkrankungen die Entzündung wirksam hemmen kann, hat die Firma AB2 Bio eine klinische Studie initiiert. Insgesamt sollen 15 Patienten mit XIAP oder NLRC4 Mutation weltweit behandelt werden. Die Studie ist konzipiert mit einer einarmigen, offenen Phase mit Tadekinig alfa-Behandlungsdauer von 18 Wochen, gefolgt von einer 16-wöchigen randomisierten Entzugsphase (RW) zur Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung, ohne Unterbrechung zwischen den beiden Phasen der Behandlung. Beobachtet wird die Rückfallsrate in der randomisierten Entzugsphase.

Das Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) Freiburg ist das einzige Immundefektzentrum in Europa, das für eine Mitwirkung an dieser Studie ausgewählt wurde. Am ZKJ der Uniklinik Freiburg wurde jetzt die 15. und letzte Patientin in die Studie aufgenommen mit der Hoffnung, dem betroffenen Säugling eine wirksame Therapie für diese potentiell lebensbedrohliche Erkrankung anbieten zu können.