

Behandlung von angeborenen Immundefekten des JAK/STAT Signalweges mit JAK-Inhibitoren: eine retrospektive Multicenter Studie

Angeborene (genetisch) bedingte Immundefekte sind seltene Erkrankungen, die oft mit einer Anfälligkeit für schwere Infektionskrankheiten verbunden sind. Ein fehlreguliertes Immunsystem kann aber auch zu vermehrten und schweren Autoimmunphänomenen führen. Hierzu zählen beispielsweise ekzematöse Hauterkrankungen, Autoimmunzytopenien, vergrößerte lymphatische Organe (Lymphknoten/Milz) oder Darmentzündung. Insbesondere die Kombination von Infektanfälligkeit und mehreren Autoimmunphänomenen sollten an einen Immundefekt denken lassen.

Besonders häufig findet sich diese Symptomkonstellation bei Erkrankungen, die mit einer Überaktivierung („gain of function“, GOF) des JAK/STAT Signalweges verbunden sind (z.B. STAT1-GOF oder STAT3-GOF). Der JAK/STAT Signalweg ist hierbei besonders wichtig für die Feinregulation und Abstimmung von zahlreichen zellulären Immunreaktion (u.a. Aktivierung von bestimmten T Zell Untergruppen). Patienten mit GOF-Erkrankungen leiden oftmals an mehreren Autoimmunphänomenen, welche auf konventionelle Therapiemaßnahme (z.B. Immunsuppression mit Kortison) nur unzureichend ansprechen. Zum anderen führt der Einsatz von intensiven Immunsuppressiva selbst oftmals zur Verschlechterung der Infektanfälligkeit.

JAK-Inhibitoren (JAKinibs) sind pharmakologische Wirkstoffe aus der Klasse sog. „small molecules“, die die Aktivität des JAK/STAT Signalweges drosseln können. Ursprünglich wurden Sie zur Kontrolle von Erkrankungen der Blutbildung / des Knochenmarks (u.a. Myelofibrose) entwickelt und werden mittlerweile auch zur Kontrolle bei einigen chronischen Entzündungszuständen (u.a. in der Rheumatologie) verwendet.

Wenngleich JAK/STAT GOF Erkrankungen eigentlich „Modell-Erkrankungen“ für den Einsatz von JAKinibs darstellen, sind diese Medikamente bislang nicht in kontrollierten Studien für diese Erkrankungsgruppe untersucht oder zugelassen. Einzelfallberichte dokumentieren aber, dass eine effektive Therapie für Betroffenen prinzipiell möglich ist. Der Einsatz erfolgt dann als „individueller Heilversuch“ bzw. „off label“ Therapie.

Gemeinsam mit den Immundefektzentren Paris und Sevilla koordiniert das CCI Freiburg aktuell eine retrospektive Multicenter Beobachtungsstudie, um die aktuelle Praxis zu JAKinib Therapie bei JAK/STAT Immundefekten besser zu verstehen. Seit November 2021 konnten Daten von >70 Patienten ausgewertet werden. Diese legen nahe, dass die Behandlung von Patienten mit JAK/STAT Immundefekten äußerst effektiv (>70% Ansprechrate) und sicher ist. Schwere Nebenwirkungen waren in der untersuchten Kohorte bislang äußerst selten. Die Studiendaten werden aktuell ausgewertet. Basierend hierauf soll ein „Erkrankungs Score“ etabliert werden, der die Erkrankungsaktivität und das Therapie-Ansprechen besser abbilden kann. Um das Monitoring von JAKinib behandelten Patienten weiter zu verbessern, soll außerdem ein prospektives Europäisches Register entwickelt werden. Diese Weiterentwicklungen stellen wichtige Grundlage für zukünftige kontrollierte Studien von JAKinibs bei Immundefekten dar.

Links:

<https://esid.org/layout/set/print/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Studies/Multicentric-retrospective-study-on-JAKinib-treatment-of-patients-with-IEI-of-the-JAK-STAT-pathway>

<https://www.research-for-children.de/groups/speckmann/>