

Durchbruch für die Behandlung der Zöliakie

Wissenschaftler der Universitätsmedizin Mainz federführend bei der Entwicklung und klinischen Testung des ersten wirksamen Medikaments

Ein Forscherteam hat unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Dr. Detlef Schuppan, Direktor des Instituts für Translationale Immunologie der Universitätsmedizin Mainz, einen neuartigen medikamentösen Wirkstoff zur Behandlung der Glutenunverträglichkeit (Zöliakie) entwickelt: den Transglutaminase-Hemmer ZED1227. Das Medikament basiert auf einem erkrankungsspezifischen Wirkmechanismus. Die bisher einzige wirksame Therapieoption für Betroffene ist eine streng glutenfreie Diät. Im Rahmen einer klinischen Phase 2a-Studie haben die Mainzer Wissenschaftler gemeinsam mit internationalen Kollegen gezeigt, dass ZED1227 eine starke schützende Wirkung auf die Dünndarmschleimhaut hat und die Entzündung, Erkrankungssymptome sowie die Lebensqualität der Betroffenen verbessert. Damit ist ZED1227 das erste Zöliakie-Medikament, für das eine klinische Wirksamkeit belegt werden konnte. Die Studienergebnisse wurden jetzt in der international renommierten Fachzeitschrift New England Journal of Medicine veröffentlicht.

„Zöliakie-Betroffene verspüren durch die dauerhaft notwendige Vorsicht bei der Ernährung einen erheblichen Leidensdruck. Mit dem Transglutaminase-Hemmer ZED1227 wird ihnen zukünftig eine medikamentöse Behandlungsmöglichkeit unterstützend zur glutenfreien Diät zur Verfügung stehen, die ihnen zusätzlich einen erheblichen Zugewinn an Sicherheit und Lebensqualität ermöglicht“, erläutert Univ.-Prof. Dr. Dr. Detlef Schuppan, der zusammen mit Prof. Markku Mäki (Tampere, Finnland) Erstautor der Studie ist. Professor Schuppan leitet die Klinik-Ambulanz für Zöliakie und Dünndarmerkrankungen an der Universitätsmedizin Mainz, einem bundesweiten und internationalen Referenzzentrum für die Betreuung von Patienten mit Zöliakie und komplexen Dünndarmerkrankungen, insbesondere auch für Patienten mit den therapieresistenten und komplizierten Formen der Erkrankung.

Die Zöliakie ist eine der häufigsten entzündlichen Erkrankungen des Dünndarms. Weltweit ist nahezu ein Prozent der Bevölkerung davon betroffen. Die Autoimmunerkrankung wird durch den Verzehr des in verschiedenen Getreiden wie Weizen, Roggen, Gerste und Dinkel enthaltenen Klebereiweißes Gluten verursacht. Bei der Erkrankung können unterschiedliche Symptome, beispielsweise Durchfall oder Bauchschmerzen, aber auch vielfältige Symptome außerhalb des Darms, inklusive verschiedener Autoimmunerkrankungen, auftreten.

Wenn die bereits durch kleinste Mengen glutenhaltiger Nahrungsmittel ausgelöste Entzündung der Dünndarmschleimhaut länger anhält, bilden sich die sogenannten Zotten, die Ausstülpungen der Dünndarmschleimhaut, zurück. Dadurch verkleinert sich die Oberfläche der Darmschleimhaut. In der Folge können die Betroffenen weniger Nährstoffe aus der Nahrung aufnehmen. Unbehandelt kann die Zöliakie zu schwerwiegenden Komplikationen wie Blutarmut, Knochenschwund, Wachstumsverzögerungen, Unfruchtbarkeit bis hin zu Dünndarmtumoren führen.

Die Entwicklung des neuartigen Zöliakie-Medikaments ZED1227 wurde im Rahmen des Spitzenclusters für Individualisierte Immunintervention (Ci3) vom Bundesministerium für Bildung und Forschung als Leuchtturmprojekt gefördert.

Im Rahmen der aktuell publizierten Wirksamkeitsstudie haben die teilnehmenden Patienten sich

freiwillig einer täglichen Glutenbelastung und zwei Endoskopien unterzogen. Der Arzneimittelwirkstoff ZED1227 wurde als Tablette in drei unterschiedlichen Dosierungen verabreicht. Eine vierte Patientengruppe erhielt ein Placebo. Das Medikament verhinderte in jeder Dosierung die glutenbedingte Entzündung und den Zottenschwund. Dabei erwies sich die höchste Dosierung als am wirksamsten. Darüber hinaus verbesserten sich mit jeder Dosierung des Medikaments die Zöliakie-typischen Symptome sowie die empfundene Lebensqualität.

Beteiligt an der Patientenrekrutierung für die Phase-2a-Studie waren 20 klinische Zentren in sieben europäischen Ländern. Neben Mainz haben Tampere (Finnland) und Oslo (Norwegen) die meisten der insgesamt 160 Patienten im Rahmen der Studie behandelt.

„Gemeinsam mit meinen Studien-Mitarbeiterinnen, Dr. Tina Friesing-Sosnik und Sibylle Neufang, bin ich den Patienten unserer Mainzer Zöliakie-Sprechstunde, die sich für diese Studie so bereitwillig und engagiert zur Verfügung gestellt haben, sehr dankbar“, betont Professor Schuppan.

Der neue therapeutische Ansatz mit dem Medikament ZED1227 basiert auf der Forschung von Univ.-Prof. Dr. Dr. Detlef Schuppan zu den krankheitsspezifischen Mechanismen bei der Zöliakie. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Entdeckung des körpereigenen Enzyms Transglutaminase (TG2), das im gesamten Darm vorkommt. Zöliakiepatienten entwickeln gegen die Transglutaminase sogenannte TG2-Antikörper. Im Blut von Zöliakiepatienten mit aktiver Erkrankung sind diese stark erhöht.

Gluten wird nicht vollständig verdaut. Unverdaute Glutenbruchstücke werden von der Dünndarmschleimhaut aufgenommen. Die so aufgenommenen Bruchstücke des Glutens reagieren mit TG2. Diese Reaktion verändert („deamidiert“) die Glutenbruchstücke, so dass ihre entzündungsfördernde Wirkung in der Darmschleimhaut stark erhöht wird. Das betrifft aber nur Zöliakiepatienten, die eine besondere genetische Veranlagung mitbringen müssen. Der neue medikamentöse Wirkstoff, das sogenannte „small molecule“ ZED1227, wurde entwickelt, um die überschießende Aktivität des Enzyms TG2 in der Dünndarmschleimhaut zu hemmen und so die durch Gluten herbeigeführte Entzündung zu unterbinden.

Das Medikament wurde von den Mainzer Forschern in Zusammenarbeit mit den Unternehmen Zedira GmbH (Darmstadt) und Dr. Falk Pharma GmbH (Freiburg) entwickelt.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der Phase-2a-Studie ist ab Herbst 2021 eine größere Phase-2b-Folgestudie mit der besonders belasteten Patientengruppe geplant, die nicht auf die glutenfreie Diät anspricht.

Originalpublikation:

Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, Popp A, Koskenpato J, Langhorst J, Hovde Ø, Lähdeaho ML, Fusco S, Schumann M, Török HP, Kupcinskis J, Zopf Y, Lohse AW, Scheinin M, Kull K, Biedermann L, Byrnes V, Stallmach A, Jahnsen J, Zeitz J, Mohrbacher R, Greinwald R; CEC-3 Trial Group. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. N Engl J Med 2021;385:35-45

DOI: [10.1056/NEJMoa2032441](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032441)