

Neuer Therapieansatz bei Colitis ulcerosa erstmals angewendet

Spezielle regulatorische T-Zellen sollen die entzündete Darmschleimhaut zum Abheilen bringen - weltweit erster Patient im Erlanger DZI behandelt

Der gesamte Darm ist mit einer Oberfläche von knapp 400 Quadratmetern und acht Metern Länge unser größtes Immunorgan. Hier befindet sich ein Gleichgewicht zwischen entzündungsfördernden und -hemmenden Faktoren. Reagiert die körpereigene Abwehr allerdings über, führt das zu Entzündungen, die nicht mehr abklingen - so wie bei Colitis ulcerosa. Die chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED), die hauptsächlich den Dickdarm betrifft, kommt weltweit immer häufiger vor. Betroffene leiden an anhaltenden blutigen Durchfällen und krampfartigen Bauchschmerzen, die die Lebensqualität oft stark beeinträchtigen. Einer von ihnen ist Mark S. (Name geändert). Die Beschwerden des heute 22-jährigen begannen schon 2015, doch auch unzählige Behandlungsversuche mit verschiedenen Therapeutika brachten keine anhaltende Besserung. Mark S. setzte deshalb seine ganze Hoffnung in eine neuartige Therapie, die er jetzt als weltweit erster Colitis-ulcerosa-Patient im Deutschen Zentrum Immuntherapie (DZI) am Universitätsklinikum Erlangen im Rahmen einer durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderten Studie verabreicht bekam: Körpereigene regulatorische T-Helferzellen (Treg) sollen das Gleichgewicht in seinem Darm wiederherstellen und so die chronische Entzündung abklingen lassen.

Bei Mark S. fing es mit Magen-Darm-Beschwerden und Durchfällen an. Nach einer Darmspiegelung stellte ein Gastroenterologe bei dem damals 16-jährigen die Diagnose Colitis ulcerosa. Mark S. ging es nach und nach immer schlechter, bei 1,80 Meter Körpergröße wog der Jugendliche bald nur noch 57 Kilogramm. „Ich war schwach und konnte kaum aufstehen. Irgendwann bin ich dann in die Notaufnahme gegangen“, erinnert sich Mark S.. Er wurde stationär behandelt und bekam Medikamente zur Eindämmung der Symptome. „Ich dachte damals, mein Leben wäre vorbei. Im ersten Jahr konnte ich meine Erkrankung nur schwer akzeptieren“, schildert der junge Mann seine damalige Situation. Verschiedenste Behandlungsmethoden brachten nicht den gewünschten Erfolg. Die Symptome besserten sich nicht oder kamen bald vollständig zurück. „2016 hatte ich dann genug von den vielen Behandlungen und ich brach die Therapie ab. Daraufhin war ich sogar ein Jahr lang symptomfrei. Aber danach kamen die Beschwerden wieder und ich ließ mich an der Charité behandeln“, sagt Mark S.. Die Berliner Ärzte machten den jungen Mann dann auf ein Verbundprojekt zwischen der Charité - Universitätsmedizin Berlin und dem Uni-Klinikum Erlangen aufmerksam, da er alle bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ausgeschöpft hatte. Für die vielversprechende experimentelle Therapie nahm Mark S. die über 400 Kilometer lange Anreise in die Hugenottenstadt gern in Kauf.

Balanceakt der T-Zellen

„Im gesunden menschlichen Körper besteht ein Gleichgewicht zwischen entzündungsfördernden T-Zellen, den sogenannten Effektor-T-Zellen, und entzündungshemmenden regulatorischen T-Zellen, den Treg“, erklärt Prof. Dr. Raja Atreya, Leiter des Schwerpunkts CED sowie Oberarzt der Medizinischen Klinik 1 - Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie (Direktor: Prof Dr. Markus F. Neurath) und des DZI am Uni-Klinikum Erlangen. Treg sind eine spezialisierte Untergruppe von T-Zellen mit stark entzündungshemmenden Eigenschaften. Sie haben die Funktion,

die Aktivierung des Immunsystems in bestimmten Situationen zu unterdrücken, und verhindern dadurch eine Entzündungsreaktion. „Es konnte wissenschaftlich nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit Colitis ulcerosa das Gleichgewicht zwischen Effektor-T-Zellen und regulatorischen T-Zellen gestört ist“, so Prof. Atreya. „Die Treg sind dabei nicht in ausreichender Konzentration vorhanden und die entzündungsfördernden T-Zellen somit in der Überzahl.“

Körpereigene T-Zellen gewinnen und zurückführen

Der Ansatz der Erlanger Wissenschaftler: Aus dem Blut des Patienten werden mittels Leukapherese, also der Blutzelltrennung, zuerst körpereigene regulatorische T-Zellen gewonnen und diese anschließend im Reinraumlabor vermehrt. Die körpereigenen Treg werden dem Patienten anschließend als einmalige Infusion wieder zurückgegeben. PD Dr. Bosch-Voskens, Oberärztin der Hautklinik (Direktorin: Prof. Dr. Carola Berking) des Uni-Klinikums Erlangen, erklärt: „So wollen wir das natürliche Gleichgewicht der verschiedenen T-Zellen im Darm wiederherstellen und die entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut damit zum Abheilen bringen. Im Tiermodell hat sich bereits gezeigt, dass der therapeutische Einsatz von Treg einen heilenden Effekt hat. Wir sind deshalb äußerst zuversichtlich, dass dieser Ansatz auch bei Herrn S. ein positives Ergebnis bringen wird.“ Im DZI besteht für Patienten wie Mark S. die besondere Möglichkeit, im Rahmen von Studien eine neue Behandlungsoption wahrzunehmen, die andernorts noch nicht zur Verfügung steht. Die Treg-Studie im Sonderforschungsbereich Transregio 241 wurde in Kooperation mit der Charité - Universitätsmedizin Berlin konzipiert und wird von Dr. Bosch-Voskens und Prof. Atreya unter der Leitung von Prof. Dr. Markus F. Neurath durchgeführt.

Weltweit erster behandelter Colitis-ulcerosa-Patient

Mark S. ist der weltweit erste Patient mit Colitis ulcerosa, der die Treg-Therapie erhalten hat. Nach nur etwa 30 Minuten hatte der 22-Jährige die Infusion der aufbereiteten Zellen hinter sich. Im Anschluss wurden Mark Ss. Temperatur und Blutdruck regelmäßig kontrolliert: zuerst jede Viertelstunde, danach jede Stunde und später alle drei Stunden - auch nachts. „Die Infusion an sich habe ich vertragen. Durch die ständige Überwachung bin ich etwas müde“, berichtet Mark S.. Ansonsten gehe es ihm gut. Hinter dem Präparat steckt jedoch jahrelange Forschung. Seit 2012 arbeiteten die Erlanger Wissenschaftler der Medizin 1 und der Hautklinik daran, ein Produkt aus körpereigenen regulatorischen T-Zellen in der benötigten Qualität und Menge herzustellen, das die Entzündungsreaktion bei Colitis ulcerosa zurückgehen lässt. Das Ziel der aktuell laufenden Phase-I-Studie ist es, die Verträglichkeit und Sicherheit der Infusion von körpereigenen regulatorischen T-Zellen für Patienten mit Colitis ulcerosa nachzuweisen. Die Erlanger Forscher erwarten sich außerdem eine Aussage darüber, ob die Tregs tatsächlich in den Darm einwandern und dort die aktive Entzündung der Darmschleimhaut hemmen. So wollen sie es künftig ermöglichen, mehr Colitis-ulcerosa-Patienten eine wirksame Therapie anbieten zu können.

„Weltweit wurden bisher ca. 160 Patientenfälle veröffentlicht, die eine ähnliche Infusion mit regulatorischen T-Zellen erhalten haben. Der Einsatz bei Colitis ulcerosa wurde bislang noch nicht erprobt. Wir sind daher sehr stolz, diesen Therapieansatz nun bei uns in Erlangen weltweit zum ersten Mal durchzuführen“, freut sich Prof. Neurath. Bei Mark S. nächstem Besuch am Uni-Klinikum Erlangen wird sich nach der geplanten Darmspiegelung dann zeigen, ob die Entzündung zurückgegangen ist und die Therapie erfolgreich war. „Meine Lebensqualität würde sich dadurch mindestens verdoppeln. Ich möchte mich endlich wieder frei bewegen können“, sagt Mark S.. Damit stünde seinem erfolgreichen Studienabschluss in Schweden nichts mehr im Weg und sein Traum von einem Auslandsaufenthalt in Japan käme ein ganzes Stück näher.