

Therapie der Zöliakie

Silberstreifen am Horizont

Lange galt Zöliakie als eine Erkrankung, die sich nur durch strikte glutenfreie Diät einigermaßen im Zaum halten lässt. Momentan gibt es zwar noch keine verfügbare Pharmakotherapie, doch die Forschung läuft auf Hochtouren, und es sind einige vielversprechende Substanzen unterwegs. Prof. Roberto de Giorgio, Azienda Ospedaliero, Università degli Studi di Ferrara, gab an der UEG-Week in Wien einen Überblick über das Kommende.



Foto: vH
Prof. Roberto de Giorgio

Zöliakie ist die häufigste chronische Entzündung des Dünndarms. Hervorgerufen wird die Autoimmunerkrankung durch Nahrungsgluten bei rund 1 Prozent der westlichen Bevölkerung. Bereits 50 mg Gluten, was einem Dreisigstel einer Scheibe Brot entspricht, können eine markante Entzündung der Dünndarmmukosa auslösen. Bei Zöliakiepatienten ist die glutenfreie Diät die einzige bisher etablierte Therapie und zentral in der Bekämpfung der erhöhten Tumor- und Mortalitätsrisiken. Doch

eine glutenfreie Diät konsequent durchzuführen, stellt für viele Patienten ein Problem dar. Tatsächlich weisen nur etwa 50 bis 60 Prozent der Patienten eine gute Compliance auf. Denn die Diät ist nicht nur sehr einschränkend, sondern auch teuer und aus der Sicht der Patienten belastend und wenig befriedigend (2), daher sind alternative Therapiemöglichkeiten dringend erwünscht, so de Giorgio.

Zurzeit in Entwicklung stehende Substanzen haben das Ziel, die Antigenmenge zu reduzieren, beispielsweise durch Verbesserung der intestinalen epithelialen Barriere, durch Glutinasen, Glutenbinder oder modifiziertes Gluten. Ein weiterer Ansatz sind immunmodulierende Strategien. Hier sind Substanzen gefragt, die das Immunsystem dämpfen, eine Glutentoleranz induzieren können oder mittels gezielter Immuntherapie die Zytokinfreisetzung blockieren.

Einiges in der Pipeline

Im Phase-II/III-Stadium befindet sich Larazotid, ein Zonulin-Rezeptorantagonist. Larazotid reguliert die bei Zöliakiepatienten gelockerten Tight Junctions im Darm. Die Durchlässigkeit der Membran wird durch das körpereigene Protein Zonulin erhöht. Larazotid antagonisiert dies und reduziert die transzelluläre Glutenpassage.

In einer 4-wöchigen doppelblind randomisierten Studie zeigte sich unter der 0,5-mg-Dosierung ab der 2. Behandlungswoche eine signifikante Verbesserung im gastrointestinalen Symptom-Score. Extratestinale Symptome wie Kopfschmerzen und Müdigkeit besserten sich ebenfalls signifikant (3). Gemäss de Giorgio ist Larazotid zur Zulassung eingereicht und könnte zur Symptomlinderung hilfreich sein.

Weitere Substanzen in klinischer Entwicklung sind die Glutinasen ALV003 und AN-PEP, die Gluten aufspalten. Sie befinden sich in Phase II. In einer klinischen Studie zeigte sich bei Zöliakiepatienten unter ALV003 im Vergleich zu Plazebo

eine verminderte gluteninduzierte Mukosaschädigung bei Patienten unter strikter glutenfreier Diät plus täglich bis zu 2 g Gluten. Die Symptome blieben jedoch unbeeinflusst (4). Ein weiteres Enzym, Kuma003, ist ebenfalls in Entwicklung. Es ist 100 Mal aktiver als ALV003 und bewirkt eine komplette Suppression der gliadininduzierten T-Zellaktivierung (5). Ein weiterer Ansatz besteht in der Blockierung der Gewebstransglutaminase. Denn ein wesentlicher Schritt in der Pathogenese der Zöliakie besteht in der Deamidierung und der immunogenen Potenzierung bestimmter Glutenpeptide durch die Gewebstransglutaminase im Darm. ZED1227 ist ein «small molecule» und hemmt die Überaktivität der Transglutaminase in der Dünndarmschleimhaut mit dem Ziel, die gluteninduzierte Entzündung zu unterbinden. Momentan läuft eine Phase-II-Studie mit Zöliakiepatienten in Remission, die während 6 Wochen täglich 3 g Gluten plus ZED1227 oder Plazebo erhalten.

Hoffnungsträger Impfung

Grosse Hoffnungen weckt die Glutenimpfung Nexvax2, die sich ebenfalls in Phase II befindet. Ziel ist es, die Immuntoleranz gegen Gluten wiederherzustellen. Die meisten Zöliakiepatienten sind Träger des HLA-DQ2.5-Immunkennungs-gens, das bei Verzehr von Gluten die T-Zell-vermittelte Entzündungsreaktionskaskade auslöst. Die subkutan applizierte Impfung soll die an der Entzündungsantwort beteiligten T-Zellen umprogrammieren und damit die Entzündung supprimieren. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde in Phase-I-Studien positiv bestätigt (6), sodass jetzt in einer doppelblinden, randomisierten und plazebokontrollierten Phase-II-Studie die anvisierte Wirkung überprüft werden kann. An der Studie nehmen 146 Zöliakiepatienten teil, die während mindestens 12 Monaten eine strikt glutenfreie Diät eingehalten haben. Sie erhalten während 16 Wochen zweimal wöchentlich eine subkutane Injektion mit Nexvax2 oder Plazebo (7). Er hoffe, dass es hierbei gute Nachrichten geben werde, so de Giorgio abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Therapy besides gluten-free diet», United European Gastroenterology Week (UEGW) 2018, 21. bis 24. Oktober in Wien.

Referenzen:

1. Roma E et al.: Dietary compliance and life style of children with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2010; 23: 176–182.
2. Aziz I et al.: Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet? *J Gastrointestinal Liver Dis* 2011, 20: 27–31.
3. Leffler DA et al.: Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015; 148: 1311–1319.
4. Lähdeaho ML et al.: Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 1649–1658.
5. Wolf C et al.: Engineering of Kuma030: A Gliadin Peptidase That Rapidly Degrades Immunogenic Gliadin Peptides in Gastric Conditions. *J Am Chem Soc* 2015; 137: 13106–13113.
6. Goel G et al.: Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 479–493.
7. [www.clinicaltrials.gov. NCT03644069](http://www.clinicaltrials.gov/NCT03644069). Letzter Zugriff: 11.12.2018.