

Neues Medikament für die Behandlung der Zöliakie

Ein Forschungsteam hat unter der Leitung von Prof. **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.

der Klinik-Ambulanz für Zöliakie und Dünndarmerkrankungen an der Universitätsmedizin Mainz.

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,

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.

Der neue therapeutische Ansatz mit dem Medikament ZED1227 basiert auf Schuppans Forschung 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 so genannte 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 so genannte „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.

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.

Studie: 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, Kupcinskas 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* 385 1 (2021) 35-45

Quelle: Unimedizin Mainz, 13. Juli 2021

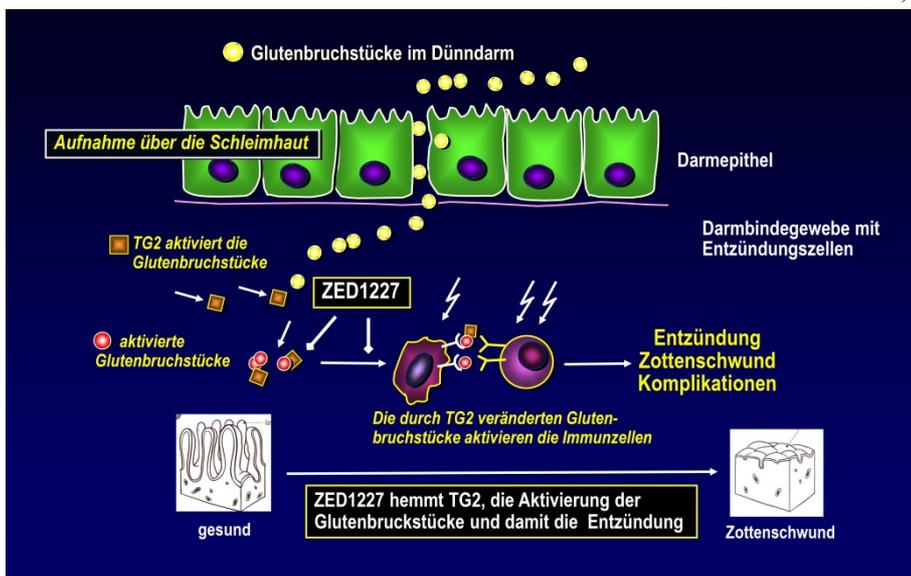


Abbildung: Das neue Zöliakie-Medikament ZED1227 hemmt die überschießende Aktivität des Enzyms TG2 in der Dünndarmschleimhaut und unterbindet so die durch Gluten herbeigeführte Entzündung. © Schuppan D/ Universitätsmedizin Mainz

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.

„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 **Detlef Schuppan**, Leiter

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 so genannten Zotten, die Ausstülpungen der Dünndarmschleimhaut, zurück. Dadurch 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.

Im Rahmen der Studie haben die teilnehmenden Patienten sich freiwillig einer täglichen Glutenbelastung und zwei Endoskopien unterzogen. ZED 1227 wurde als Tablette in drei unterschiedlichen Dosierungen verabreicht.