

Therapie von CED: Was uns in den nächsten 10 Jahren erwartet.

Die wissenschaftlichen Arbeiten der letzten Jahre führen zu einem besseren Verständnis der Zusammenhänge der Entzündungsprozesse bei CED. Das ebnet den Weg für eine ganze Reihe interessanter und komplexer Thearapien. Im Folgenden werden aktuelle und in der Entwicklung befindliche Therapiemöglichkeiten aufgeführt, die die Behandlung von Morbus Crohn und Collitis Ulcerosa in den nächsten Jahren entscheidend gestalten werden.

TNF alpha Blocker

Neben neuen Präparaten wird die Behandlung in den nächsten 10 Jahren sicherlich durch das Finetuning bisheriger Anwendungen verbessert. Hierzu zählt sicherlich der verbesserte Einsatz der anti-TNF-alpha-Präparate. Beim ersten Einsatz von Infliximab 1998 wurde das Medikament zur Erst- und Weiterbehandlung vom MC mit und ohne Fisteln verwendet. 2005 kam auch die Zulassung zur Behandlung von Collitis Ulcerosa. Weitere TNF-alpha Blocker kamen hinzu. In 2002 wurde Adalimumab zur Behandlung von MC zugelassen und 2007 für CU. Mit Certolizumab und Golimumab stehen zwei weitere Kandidaten auf der Liste, die bei bei rheumatischen Entzündungen bereits ihre Dienste tun dürfen. Die Zulassung für MC und CU steht noch aus.. Die Bandbreite wird sich sicherlich noch vergrößern. Dennoch werden Patienten zusätzlich auch andere Therapien während des Krankheitsverlaufes benötigen.

Adhäsionsmolekül-Blocker

Die sog „Adhäsionsmoleküle“ sind an der Wanderung der Leukocyten (weisse Blutkörperchen) aus den Blutgefäßen hinein in das Gewebe beteiligt.

Mit Natalizumab machte 2003 ein weiterer Antikörper von sich reden, der zur Therapie von Multipler Sklerose eingesetzt wird und bei dem man 2005 auch eine gute Wirkung bei MC herausfand. Es gab allerdings Bedenken, dass der spezielle Wirkort des Präparates beim Einsatz im Darm zu unerwünschten Nebenwirkungen führen könnte und so begann die Suche nach einem Präparat, dass besser an die Verhältnisse im Darm angepasst war. Als Ergebnis der Suche erblickte 2013 Vedolizumab das Licht der therapeutischen Welt für erkrankte Erwachsene.

Ein weiterer Adhäsionsmolekülblocker ist AJM300, der 2009 erfolgreich an Patienten mit MC getestet wurde. 2013 veröffentlichte der Hersteller, Ajinomoto Pharmaceuticals, die Ergebnisse einer Pase 2 klinischen Studie aus denen auch eine gute Wirksamkeit bei UC hervorgeht. Die bisherigen Ergebnisse lassen hoffen, dass AJM300 eine orale Möglichkeit wäre, MC und UC zu behandeln.

Aus der Eucalyptus Phase 2 Studie (2013) geht hervor, dass das Molekül Etrolizumab bei MC Wirkung zeigt. Der Wirkstoff PF-00547659 zeigt in Tests gute Ergebnisse bei UC. Ein weiterer, allerdings noch nicht getesteter Adhäsionsmolekülblocker ist AMG 181. Man kann sehen, dass der Weg



der Antiadhäsionsmolekül-Therapie ein gangbarer Weg ist. Vedolizumab ist der erste Kandidat, der auch in Deutschland zugelassen ist.

Interleukin 12/23-Blocker

Interleukin-12 (IL-12) und IL-23 sind entzündungsfördernde Cytokine, die in den Krankheitsverlauf von MC involviert sind. Wichtigste Funktion von IL-12 ist die Initiation und Aufrechterhaltung der zur zellulären Abwehr gehörenden T-Helferzell-1(TH-1)-Immunantwort. Durch diese Form der Einflussnahme auf die eigenen Abwehrmechanismen der Zelle beeinflusst IL-12 auch die Intensität und Dauer von intrazellulären Infektionen.

Nach anfänglich vergeblichen Versuchen in diesen Weg des Immunsystems einzugreifen wurde schliesslich Ustekinumab gefunden. In der CERTIFY Studie wurden Patienten getestet, die zuvor vergeblich mit TNF-alpha Blockern behandelt wurden. Die Ergebnisse deuten an, dass Ustekinumab eine weitere Option vor einem chirurgischen Eingriff sein kann. Die FDA (Food and Drug Administration) hat Ustekinumab 2012 für die Behandlung von Schuppenflechte zugelassen. Phase 3 klinische Studien für MC sind in Arbeit.

Antagonisten zu Janus Kinase

Wenn Ustekinumab eine nicht chirurgische Alternative zu TNF-alpha-Blockern bei MC-Patienten ist, ist über die Wirkung bei UC wenig bekannt. Bei Patienten mit Schuppenflechte und Arthritis hat sich die Blockade der Janus Kinase (JAK) als hilfreich erwiesen. Tofacitinib ist der klinisch am weitesten entwickelte Januskinasehemmer und hat in einer Phase 2 klinischen Studie positive Wirkung bei UC-Patienten.

Chemokin Antagonisten

Neben anderen Aufgaben im Immunsystem steuern Chemokine die Wanderung der Leukozyten in die intestinale Mucosa (Darmschleimhaut) sowohl im entzündeten als auch im nicht entzündeten Darm. Bei MC ist ein Chemokin-Rezeptor im Dünndarm durch unnormale Aktivität aufgefallen und könnte somit ein mögliches Ziel bei der MC-Therapie sein. Vercirnon ist hier eine Substanz, die in ersten Tests bei MC Wirkung zeigte. Bei UC Patienten fällt eine überhöhte Aktivierung des Interferon-gamma-inducing- Proteins (oder kurz IP-10) auf. An dieser Stelle könnte ein Stoff wirken, der bisher die Bezeichnung BMS-936557 hat. Hier ist sicherlich noch einiges an Forschung notwendig.

Längerfristige Optionen

Interleukin-6-Blocker

Interleukin-6 (IL-6) ist ein weiteres Cytokin, das die Immunreaktion während akuter Entzündungsphasen reguliert. An dieser Stelle wirkt Tocilizumab. Erste Ergebnisse aus einer Pilotstudie mit 36 MC Patienten lassen hoffen.

Laquinimod

Laquinimod ist ein oral verabreichbarer synthetischer Wirkstoff, der bei Multipler Sklerose getestet wird und in den die Wissenschaftler Hoffnung auch bei MC haben. Laquinimod wirkt regulierend auf das Immunsystem, ohne es zu Immunsuppression zu führen. Eine aktuelle Phase 2 Studie zeigt erste Ergebnisse bei MC.

HMPL-004

HMPL-004 ist ein pflanzlicher Stoff aus dem Extrakt der Kalmeg-Pflanze, *Andrographis paniculata*. Sie gehört seit Jahrhunderten zur ayurvedischen Heilkunde und zur traditionellen chinesischen Medizin. Im Tiermodell konnte eine Wirkung bei UC nachgewiesen werden. In einer Studie mit 180 MC Patienten, die leicht erkrankt waren, gab es einen signifikanten Effekt.

Stammzell-Therapie

Es gibt Fallberichte von MC-Patienten, bei denen als letzter Ausweg eine Stammzelltransplantation vorgenommen wurde, die Besserung brachte. Man nimmt an, dass die Wirkung darauf beruht, dass das Immunsystem „Resetted“ wird. Auch in der Behandlung von Fisteln bei MC sind positive Ergebnisse zu verzeichnen.

Fäkaltransplantation

Unter Fäkaltransplantation versteht man den Austausch des Darminhaltes, also der Darmflora oder besser: des Microbioms . In China wird diese Therapie seit über 2000 Jahren bei verschiedensten Symptomen angewendet. In einem Fallbericht aus China aus 2012 wurde hiermit auch ein 36 jähriger Patient mit starkem und fistulierende MC geheilt. Der Zusammenhang von chronischen entzündlichen Prozessen, sowohl im Darm als auch anderswo (Schuppenflechte, Arthritis, Asthma, Neurodermitis etc...) und der Population des Microbioms ist bereits unstrittig. Bisher fehlen allerdings die klinischen Studien, die eine Anwendung bei MC und CU nahelegen.