Schweiz. Gastroenterol. 2021 · 2:150–151
https://doi.org/10.1007/s43472-021-00057-9
Online publiziert: 11. November 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Ron Fried
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

ZED1227 – vielversprechende medikamentöse Therapie der Zöliakie?

Originalpublikation

Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA et al (2021) A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. N Engl J Med 358(1):35–45. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032441

Hintergrund. Zöliakie ist eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung des Dünndarms, welche 0,2–2 % der Bevölkerung betrifft [1–3]. Ausgelöst wird die Erkrankung durch die Einnahme von Gluten im Getreide und verwandten Getreidesorten bei prädisponierten Patienten mit einem HLA-DQ2- und HLA-DQ8-Genotyp. Autoantikörper gegen die Gewebstransglutaminase 2 sind entscheidend an der Pathophysiologie der Erkrankung beteiligt. Typische Symptome der Zöliakie sind Diarrhoe, Gewichtsverlust und Malnutrition, es können jedoch auch atypische oder unspezifische Beschwerden, wie z. B. Müdigkeit, Anämie, Osteoporose, auftreten. Die Erkrankung kann mit anderen Autoimmunerkrankungen wie dem Typ-1-Diabetes assoziiert sein [4–8]. Diagnostisch werden insbesondere Serum-Antikörper gegen die Transglutaminase 2 bestimmt; die Bestätigung der Erkrankung erfolgt durch den histologischen Nachweis einer Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie. Charakteristisch ist auch eine intraepitheliale Lymphozyteninfiltration im Duodenum.

Die Transglutaminase 2 desaminiert neutral geladene Glutenrückstände, was zu einer negativen Ladung führt und eine Präsentation auf mukosalen antigenpräsentierenden Zellen ermöglicht. Hierdurch wird eine Kaskade ausgelöst mit Aktivierung von CD4+ Typ1-Helfer-T-Zellen und Sekretion proinflammatorischer Zytokine, was die oben beschriebenen Pathologien auslöst.

Die einzige Therapie der Zöliakie ist eine lebenslange strikte glutenfreie Diät. Diese lässt sich jedoch im Alltag nur erschwert umsetzen und aufrechterhalten. Auch bei einer strikten Diät erholt sich die Mukosa nur bei 50 % der Patienten und häufig werden ein Jahr nach Diagnosestellung keine negativen Antikörpertiter erreicht. Zudem können Zöliakiepatienten trotz eingehaltener Diät über Beschwerden klagen.

Ziel der Studie. Die Substanz ZED1227 inhibiert spezifisch Transglutaminase 2 und verhindert so die Desaminierung von Gluten und somit die T-Zell-Aktivierung. In einer *Proof-of-concept*-Studie wurde bei Erwachsenen mit einer Zöliakie die Wirksamkeit und Sicherheit von ZED1227 in 3 verschiedenen Dosen (10 mg, 50 mg und 100 mg) bei einer Gluten-*Challenge* mit Placebo verglichen.

Methodik. Diese doppelblinde, placebokontrollierte, Dosisfindungs-Phase-II-Studie an 20 europäischen Zentren dauerte von Mai 2018 bis Februar 2020. Erwachsene (18–65 Jahre) mit einer bioptisch gesicherten Zöliakie mussten mindestens 12 Monate vor dem Screeningprozess eine strikte glutenfreie Diät einhalten und negative Transglutaminase-2-IgA-Werte im Serum aufweisen sowie auch eine Zotten/Krypten-Ratio von mindestens 1,5. Diese Patienten nahmen dann 3 g Gluten täglich für 6 Wochen ein und wurden in einer 1:1:1:1-Ratio entweder zu 10 mg, 50 mg, oder 100 mg ZED1227 bzw. Placebo randomisiert. Die Kapseln mit den jeweiligen Substanzen wurden am frühen Morgen nach mindestens 6 h Fastenzeit oral eingenommen. Anschließend wurde 30 min später ein Keks mit 3 g Gluten vor dem Frühstück eingenommen. Eine ansonsten strikt glutenfreie Diät musste während der Studienperiode eingehalten werden.

Der primäre Endpunkt war die Verminderung der durch Gluten ausgelösten Mukosaschädigung, gemessen an der duodenalen Zotten/Krypten-Ratio vom Start der Studie verglichen mit dem Ende der 6-wöchigen Glutenbelastung. Sekundäre Endpunkte umfassten Änderungen der intraepithelialen CD3+-Lymphozyten, die Veränderung der modifizierten Marsh-Oberhuber-Klassifikation, verschiedene Symptomfragebögen, Blutwerte (u. a. Ferritin, Transferrinsättigung, Albumin), die ZED1227-Plasmakonzentration sowie serologische Zöliakiemarker.

Ergebnisse. Insgesamt 163 Patienten wurden randomisiert. Hiervon wurden 4 Patienten ausgeschlossen, sodass Daten von 159 Patienten ausgewertet werden konnten (41 in der 10-mg-, 41 in der 50-mg-, 39 in der 100-mg- sowie 38 in der Placebo-Gruppe). 100 % der Patienten waren Kaukasier, im Mittel waren die Patienten 41,6 Jahre alt.

Verglichen mit Placebo fand sich in allen 3 ZED1227-Gruppen eine signifikante Verbesserung der Zotten/Krypten-Ratio nach der 6. Behandlungswoche auf Werte von 0,44 (10 mg), 0,49 (50 mg) und 0,48 (100 mg). Es zeigte sich eine Erhöhung der intraepithelialen Lymphozytendichte in der Placebo-, 10-mg- sowie 50-

mg-, jedoch nicht in der 100-mg-Gruppe. In allen 3 ZED1227-Gruppen war ein Absinken des Marsh-Stadiums verglichen mit Placebo feststellbar.

Der *Celiac Symptom Index Score*, ein reiner Symptomscore, verschlechterte sich in allen 4 Gruppen nach 6 Wochen, war jedoch in allen 3 ZED1227-Gruppen besser als die Placebo-Gruppe. Der *Celiac Disease Questionnaire*, ein psychologischer Lebensqualitätsfragebogen, besserte sich in allen ZED1227-Gruppen, verschlechterte sich jedoch in der Placebo-Gruppe.

Verglichen mit 6 Patienten (16 %) in der Placebo-Gruppe, hatte in der 10-mg- und 50-mg-Gruppe je ein Patient (in beiden Gruppen 2 %) sowie kein Patient in der 100-mg-Gruppe eine Konversion zu positivem Transglutaminase-2-IgA. Nebenwirkungen waren bis auf Hautausschlag (bei 3 Patienten in der 100-mg-Gruppe) nicht häufiger in den ZED1227-Gruppen verglichen mit Placebo und waren wahrscheinlich auf die Gluten-*Challenge* zurückzuführen.

Kommentar zur Studie. ZED1227 ist eine vielversprechende neue Substanz zur medikamentösen Therapie der Zöliakie, wie in dieser im Juli 2021 im *New England Journal of Medicine* publizierten Studie demonstriert wurde. Eine gewisse Limitation der Studie ist die moderate Gluteneinnahme von 3 g täglich; eine übliche westeuropäische Diät enthält ca. 12 g Gluten täglich. Der Wert dieser Studie könnte durch weitere Limitationen begrenzt sein. So war die Fallzahl gering, die Therapiedauer kurz und es nahmen nur Kaukasier an der Studie teil, deutlich mehr Frauen als Männer.

Wichtige Fragen bleiben offen: Auch bei den hohen ZED1227-Dosen kam es zu einer, wenn auch deutlich weniger ausgeprägten Zottenatrophie. Was also ist der klinische Nutzen dieses Medikaments bei der Zöliakie? Kann es womöglich die Langzeitfolgen der Erkrankung (z. B. Osteoporose) reduzieren? Hat ZED1227 eine therapeutische Bedeutung bei der Glutensensitivität („non celiac gluten sensitivity“)? Die wichtigste Frage bleibt offen: Dürfen Patienten mit einer Zöliakie sich nun glutenhaltig ernähren?

Lange war es still um die medikamentösen Therapiemöglichkeiten bei der Zöliakie. Zwar dürfte ZED1227 nicht ein erhofftes Wundermittel darstellen, jedoch ist es die erste pharmakologische Substanz in der Zöliakie-Medikamenten-Entwicklung, die eine Reduktion von Symptomen und histologischer Aktivität zeigen konnte. Vielleicht hat die Entwicklung dieser Substanz einen Stein zum Rollen gebracht und die Entwicklung einer neuen Therapieform angestoßen.

Korrespondenzadresse

Dr. Ron Fried
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz
ron.fried@usz.ch

Funding. Open access funding provided by University of Zurich

Interessenkonflikt. R. Fried gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. King JA, Jeong J, Underwood FE et al (2020) Incidence of celiac disease is increasing over time: a systematic review and metaanalysis. Am J Gastroenterol 115:507–525
2. Singh P, Arora A, Strand TA et al (2018) Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 16(6):823.e2–836.e2
3. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C (2015) Celiac disease from a global perspective. Best Pract Res Clin Gastroenterol 29:365–379
4. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D (2018) Celiac disease and endocrine autoimmunity—the genetic link. Autoimmun Rev 17:1169–1175
5. Leffler DA, Green PHR, Fasano A (2015) Extraintestinal manifestations of coeliac disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 12:561–571
6. Lundin KE, Sollid LM (2014) Advances in coeliac disease. Curr Opin Gastroenterol 30:154–162
7. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al (2013) The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 62:43–52
8. Schuppan D, Junker Y, Barisani D (2009) Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. Gastroenterology 137:1912–1933

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.