Wenn TNF-Antikörper nicht (mehr) wirken

Neue Strategien in Erprobung

Grundlagenforscher und auch klinische Forscher sind auf der Suche nach wirksamen Anti-Zytokin-Strategien, die über TNF-Antikörper hinaus gehen. Und sie sind fündig geworden.

Ein typischer Befund bei Patienten mit Morbus Crohn ist das Pflastersteinrelief der Schleimhaut.

Nur etwa die Hälfte der Patienten mit Morbus Crohn spricht gut auf TNF-Antikörper an. Oft ist sekundär ein Wirkungsverlust zu verzeichnen. Daher werden neue Strategien geprüft, die auf Erkenntnissen zur Pathophysiologie beruhen.

Interessante Zielstrukturen

Das Rekrutieren inflammatorischer Leukozyten aus dem Blutstrom in den Darm ist ein Schlüsselereignis. Es initiiert die mukosale Entzündung und erhält sie aufrecht. Der Gastroenterologe Prof. Dr. Bruce Sands aus New York spricht von einem „Flaschenhals-Effekt“ in der Kaskade der pathophysiologischen Ereignisse: Die Leukozyten durchdringen die endotheliale Barriere und stoßen damit zelluläre und humorale Immunreaktionen, Zytokinexpressionen, Phagozytenaktivitäten und Antigenpräsentationen an. Dem will man mit spezifischen Molekülen entgegenwirken. So sorgt der S1P1R-Agonist Ozanimod dafür, dass Lymphozyten in Lymphknoten „gefangen“ werden.

Interessante Zielstrukturen sind auch Interleukin (IL-) 23, IL-6, Janus-Kinasen (Jak) oder Integrine. So wird α4β7-Integrin auf T-Helfer-Lymphozyten expri-

miert, die in die Darmwand eindringen. Mit Vedolizumab ist ein gegen dieses Integrin gerichteter Antikörper auf den Markt gekommen, der selektiv im Gastrointestinaltrakt das Einwandern der T-Lymphozyten hemmt und dadurch die Entzündungsreaktion bei Crohn- und Colitis-ulcerosa-Patienten mindert.

Anti-IL-23-Therapien könnten eine Alternative für Patienten werden, die nicht auf Anti-TNF-Therapien ansprechen. Der monoklonale Antikörper Ustekinumab, der an eine Untereinheit von IL-23 und IL-12 bindet, ist bereits erfolgreich bei M. Crohn getestet worden.

Andere Substanzen wirken selektiv am IL-23. Das könnte sich nach Prof. Dr. Gerhard Rogler, Zürich, günstig auf das Nutzen-Risiko-Profil auswirken. IL-6-Spiegel korrelieren mit der Krankheitsaktivität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Derzeit werden verschiedene Antikörper gegen IL-6 erforscht, etwa Olokizumab. Mit Tocilizumab wird der IL-6-Rezeptor adressiert.

Hinter den Jak-Inhibitoren steckt dagegen eine breitere, eher unspezifische Anti-Zytokin-Strategie, weil sie in Signalkaskaden vieler verschiedener Zytokine invol-

viert sind. Indem man unterschiedliche Janus-Kinasen therapeutisch anspricht, werden verschiedene Zytokinrezeptoren beeinflusst. Entsprechend wird es Jak-Inhibitoren geben, die bei Colitis ulcerosa und andere, die bei M. Crohn besser wirken. So sind mit Filgotinib bereits signifikante Effekte bei M. Crohn erzielt worden.

Barriere-Leck im Darm abdichten

Des Weiteren versuchen Forscher, das bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorhandene intestinale Barriere-Leck abzudichten. Durch das Leck gehen therapeutische Antikörper verloren, sodass sie nicht wirken können, und Darmbakterien in Bereiche gelangen, wo sie nicht hingehören und deshalb immunologische Reaktionen auslösen.

Spezialisierte Zellen im Darmepithel, die Paneth-Zellen, produzieren Defensine, die die Mukosa von Bakterien frei halten. Im Tierversuch war die orale Applikation solcher Defensine ebenso wirksam wie eine Anti-TNF-Behandlung. Bestimmte Probiotika können die Defensin-Produktion induzieren. Auch die Substanz Phosphatidylcholin (Lecithin) stabilisiert die Darmmukosa und soll außerdem immunmodulierende Effekte haben.

(Thomas Meissner)

INFOS IM INTERNET

Alle Folgen der Sommer-Akademie finden Sie in der App der „Ärzte Zeitung“ (auch im Web unter www.aerztezeitung.de).

www.dccv.de: die Seite der DCCV, der Deutschen M. Crohn/Colitis-ulcerosa-Vereinigung

Vom 24.9. bis 23.10.2016 findet der Crohn & Colitis-Tag statt: www.crohn-und-colitis-tag.de

Speziell für Patienten mit Stoma bietet die Deutsche ILCO, die Deutsche Vereinigung der Stomaträger, Infos und Unterstützung:

www.ilco.de

Links zu den deutschen und europäischen Leitlinien: www.dgvs.de und www.ecco-ibd.eu