



## Phosphatidylcholin - Schleimhautschutz als therapeutisches und prophylaktisches Prinzip

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) betreffen in hohem Maße Menschen im jugendlichen und mittleren Lebensalter. Immer mehr Menschen leiden unter diesen beiden Krankheiten, nämlich bis zu 2% der Bevölkerung. Der chronische Verlauf mit akuten entzündlichen Schüben sowie zahlreichen Komplikationen (Fistel- und Abszessbildung, Stenosen, Blutungen, Funktionsverlust des Dickdarms, extraintestinalen Manifestationen wie Gelenkbeschwerden oder Augenentzündungen) kennzeichnen den typischen Verlauf dieser Erkrankungen.

Beide Krankheitsbilder sind insofern problematisch, als oft trotz zahlreicher Maßnahmen keine Ruhe (Remission) in das Krankheitsbild kommt. Zwar sind in den letzten Jahren merkliche Fortschritte durch den Einsatz von Immunsuppressiva festzustellen, dennoch leiden immer noch zahlreiche Patienten an chronisch-aktiven (Dauerschub) oder chronisch-rezidivierenden (immer wiederkehrende Schübe) Verläufen. Andere Patienten sind auf die dauerhafte Einnahme von Cortison angewiesen, obwohl von den entsprechenden Fachgesellschaften nur mehr die kurz- und mittelfristige Therapie empfohlen wird.

Die Colitis ulcerosa zeigt eine kontinuierliche Ausbreitung, die immer im Rektum beginnt und gegebenenfalls das ganze Colon betreffen kann (Pancolitis ulcerosa). Es kommt zur oberflächlichen Entzündung der Darmschleimhaut (Mukosa), die zu Erosionen und Ulzerationen (Geschwüren) führen kann und häufig mit Blutungen einhergeht. Die Oberfläche der Schleimhaut wird reduziert und schließlich kann der Dickdarm durch Vernarbungsprozesse ein fahrradschlauchartiges Aussehen annehmen. Dann ist die Funktion des Dickdarms meist soweit reduziert, dass dieser seiner Aufgabe ? den Stuhl einzudicken, um wertvolles Wasser wieder zurück zu gewinnen ? nicht mehr nachkommen kann. In diesem Fall ist meist kein Blut mehr im Stuhl, man spricht von einer ?ausgebrannten Colitis?.

Die Gefahr, einen bösartigen Krebs zu entwickeln, ist weitaus geringer als bislang vermutet. Dennoch ist das Risiko eines Karzinoms bei Patienten mit Colitis ulcerosa, besonders wenn der gesamte Dickdarm entzündet ist, erhöht.

Zum Schutz vor Entzündungen durch die ortsständige, bakterielle Flora haftet der Schleimhaut des Dickdarms eine fest anliegende Schleimschicht an, die den direkten Kontakt der Darmzellen mit Giftstoffen und Bakterien wirkungsvoll verhindert. Ein Hauptbestandteil dieses Schleims ist Phosphatidylcholin (wie es im



Lecithin vorkommt), welches den Schleim an die Schleimhaut bindet und somit zur Entstehung dieser Schleimbarriere beiträgt. Dieses Phosphatidylcholin (PC) ist ein Fett und kann die wässrige Lösung, in welcher der Darm permanent liegt, fernhalten und so die Schleimhaut vor dem Aufweichen schützen. Dadurch werden Fremdstoffe, Gifte und Bakterien auf Distanz gehalten, die sich in der wässrigen Lösung befinden und die bei zu engem Kontakt mit der Schleimhaut zu Entzündungen führen.

In eigenen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass Phosphatidylcholin aktiv in den Schleim der Darmschleimhaut ausgeschieden wird. Erstaunlicherweise findet dies vor allem im letzten Teil des Dünndarms und viel weniger im Dickdarm selbst statt, obwohl wir PC im Mucus (Schleim) des Dickdarms nachweisen können. Der zunächst locker aufsitzende, PC enthaltende Schleim wird also zusammen mit der Aufnahme der Gallensäuren im Dünndarm fest an die Oberfläche des Darms gebunden und wandert so langsam und kontinuierlich als Schutzfilm im Dickdarm abwärts bis hin zum Enddarm.

Wir machten die hochinteressante Feststellung, dass die PC-Konzentration im Schleim des Dickdarms bei Patienten mit Colitis ulcerosa deutlich vermindert ist. Wir glauben daher, dass der Mangel an PC ursächlich an der Entstehung der Colitis ulcerosa beteiligt ist. Durch den Mangel an Phosphatidylcholin kommt es zu einer verminderten Fettschutzschicht?, daher können die wässrigen Bestandteile aus dem Darminhalt in direkten Kontakt zur Darmwand treten. Darin enthaltene Bakterien, Fremdkörper und Giftstoffe führen jedoch bei Kontakt zum Darm zu Gegenreaktionen des Immunsystems; es kommt zur Entzündung. Nachdem die Entzündung letztlich schädlicher ist als die eigentlichen Fremdstoffe, hilft es auch, wenn durch Cortison, Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) oder die sogenannten Biologika (Infliximab) die Entzündung unterdrückt wird.

Der Schleim wird also hauptsächlich im Dünndarm gebildet und anschließend zum Enddarm bewegt. Auf dem Weg wird sich die Konzentration vermutlich durch Diffusion oder Spaltung bakterieller Enzyme vermindern. Damit ist der Enddarm die Stelle im Dickdarm, die die geringste Konzentration an Phosphatidylcholin enthält und sich daher bei der Colitis ulcerosa als erstes entzündet. Das ist die erste sinnvolle Erklärung, warum die Colitis ulcerosa immer vom Enddarm her beginnt und sich von dort kontinuierlich ausbreitet.

Aufgrund dieser Überlegungen erarbeiteten wir eine Behandlungsstrategie: Die Ergänzung des fehlenden Phosphatidylcholins müsste zu einer Verstärkung des Schleimhautschutzes im Dickdarm führen und sollte somit die Entzündung bei einer Colitis bessern.



Da herkömmliches Lecithin durch die Verdauungssäfte des Pankreas fast vollständig verdaut wird, entwickelten wir ein Granulat (LT-01), das sich erst am Ende des Dünndarms freisetzt und von dort den Dickdarm mit Phosphatidylcholin auskleiden kann.

In einer ersten Studie konnten wir zeigen, dass dieses Granulat deutlich wirksamer ist als ein Scheinpräparat. Es wurden ausschließlich Patienten im Dauerschub eingeschlossen; die Hälfte der Patienten erreichte innerhalb von 3 Monaten eine Remission (geringe Krankheitsaktivität), wenn Sie das Granulat einnahmen. Demgegenüber erreichten nur 10% der Patienten eine Remission, wenn sie das Scheinpräparat (Placebo) einnahmen. Weder die Studienpatienten noch die Studienärzte wussten, wer PC und wer Placebo einnahm (doppelblinde Studie).

Bei allen analysierten Patienten ging die Stuhlfrequenz zurück, die meisten zeigten eine deutliche Zunahme der Stuhlkonsistenz bis hin zu festem Stuhlgang. Blutbeimengungen gingen zurück und verschwanden bei fast allen Patienten. Auch endoskopisch kam es zu einer deutlichen Besserung der entzündlichen Veränderungen im Colon. Dies ging einher mit einer bedeutenden Besserung des Allgemeinbefindens der Patienten.

Wir hatten also einen deutlichen Hinweis, dass bei Patienten mit chronisch aktiver Colitis das retardierte Phosphatidylcholin tatsächlich wirksam ist. In beiden Gruppen ? sowohl in der Lecithin- als auch in der Placebogruppe ? kam es vermehrt zu Blähungen. Weitere nennenswerte Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten.

In einer weiteren Studie stellten wir erfreulicherweise fest, dass dieses Präparat in der Lage ist, Patienten mit einem steroidabhängigen Verlauf vom Cortison zu befreien. In dieser Studie konnten 80% der Patienten vom Cortison befreit werden, ohne dass sich die Colitis verschlechterte. 50% erreichten dabei eine Remission. Auch hier zeigten sich ?außer den bekannten Blähungen- keine Nebenwirkungen.

In einer dritten Studie konnte nun die optimale Dosis des retardierten Phosphatidylcholins gefunden werden. Es wurden Patienten mit Pancolitis ulcerosa eingeschlossen, auch hier zeigte sich die gute Wirksamkeit des Präparates ohne weitere Nebenwirkungen.



Das verwendete Präparat wurde inzwischen weiterentwickelt (LT-02) und im Rahmen einer multinationalen, multizentrischen Studie auf Wirksamkeit und Verträglichkeit getestet. Die Ergebnisse dieser Phase IIb Studie werden im ersten Quartal 2011 erwartet.

Ziel für die Zukunft ist es, das retardierte Phosphatidylcholin möglichst bald als Medikament zulassen und somit allen Betroffenen zugänglich machen zu können. Dieses Zulassungsverfahren ist jedoch kompliziert und langwierig. Wirkung und Nebenwirkungsprofil müssen zur Sicherheit des Patienten in großen, europaweit durchgeführten Studien dokumentiert werden.

### Übersicht über abgeschlossene und geplante Studien: (Stand 01/2011)

Abgeschlossen:

1. Patienten mit chronisch aktiver Colitis ulcerosa, keine Steroide, keine Immunsuppressiva. Ziel: Verbesserung der klinischen Aktivität durch Therapie mit Phosphatidylcholin.
2. Patienten mit chronisch aktiver Colitis ulcerosa und steroidabhängigem Verlauf. Ziel: Reduktion bzw. Absetzen des Cortisons unter Therapie mit Phosphatidylcholin.
3. Patienten mit Pancolitis ulcerosa, keine Steroide, keine Immunsuppressiva. Ziel: Findung der optimalen Dosis des Phosphatidylcholins (LT-01).
4. Multizenter-Studie zur Dosisfindung mit neuem, hochaufgereinigtem Phosphatidylcholin-Präparat (LT-02)

In Planung:

- Zulassungsstudien mit LT-02
- Ausserdem: Kinderstudie



Diese Studien werden von der 2008 gegründeten Lipid Therapeutics GmbH gesponsert. Interessierte Colitis ulcerosa Patienten können sich an die Lipid Therapeutics GmbH oder unser Studienzentrum wenden.

## Kontakt

Lipid Therapeutics GmbH

Alte Glockengießerei 9

69115 Heidelberg

<http://www.lipid-therapeutics.com>

E-Mail: [info@lipid-therapeutics.com](mailto:info@lipid-therapeutics.com)

Tel.: 06221-3350580

CED-Studienzentrum:

Medizinische Klinik IV

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

E-Mail:

[andrea.mohr@med.uni-heidelberg.de](mailto:andrea.mohr@med.uni-heidelberg.de)

Tel.: 06221-56-8701 oder -6802



UniversitätsKlinikum Heidelberg