

Der Feind sitzt im Immunsystem. Und zwar ausgerechnet in den Fresszellen. Gewöhnlich attackieren diese weißen Blutkörperchen alle Keime, die ihnen zu nahe kommen. Doch den Erregern der Tuberkulose bieten die Fresszellen der Lunge eine ideale Stätte, um zu wachsen und gedeihen – und zugleich ein Versteck, das sie vor Medikamenten und Impfstoffen weitgehend schützt.

Schätzungen der WHO zufolge ist rund ein Drittel der Weltbevölkerung mit dem Erreger *Mycobacterium tuberculosis* infiziert. Bei jedem Zehnten bricht die Krankheit irgendwann aus. Im Jahr 2010 waren es 8,8 Millionen Menschen – vor allem in Gebieten Afrikas, Asiens und Osteuropas, wo Menschen auf engem Raum, schlecht ernährt oder ohne ausreichende Gesundheitsversorgung leben. Unter den Infektionskrankheiten gilt die Tuberkulose neben Aids und Malaria als einer der größten Killer überhaupt: Etwa alle 30 Sekunden stirbt ein Mensch an ihr.

Und selbst wenn die Erkrankungszahlen in Deutschland zumindest bei Erwachsenen seit dem Ende des Zweiten Weltkrieges rückläufig sind: Gefeit ist vor der Tuberkulose niemand. Im Jahr 2010 wurden dem Berliner Robert Koch-Institut (RKI) 4 330 Krankheitsfälle gemeldet; 136 Patienten starben.

„Man muss nur atmen, um sich anzustecken“, bringt es Stefan Ehlers, der kommissarische Direktor des Leibniz-Forschungszentrums für Medizin und Biowissenschaften in Borstel bei Hamburg (FZB), auf den Punkt. „Wenn ein Erkrankter zum Beispiel in der U-Bahn hustet, bleiben die Erreger dort noch eine ganze Weile in der Luft.“ Am FZB befasst man sich seit 1947 mit der Diagnostik und Therapie der Tuberkulose.

## Soziale Faktoren

„Die Tuberkulose ist noch immer vor allem ein soziales Problem“, sagt Ehlers. Man fände sie überall dort, wo die Lebensverhältnisse schlecht seien. „Könnten wir die sozialen Probleme der Welt lösen, würden wir die Tuberkulose vermutlich ohne weitere Forschung besiegen.“

Derzeit ist diese Forschung aber bitter nötig. Denn viele Erreger der Tuberkulose sind gegen eine Mehrzahl der vorhandenen Medikamente bereits resistent. In Estland beispielsweise schlagen die beiden wichtigsten Arzneien, Isoniazid und Rifampicin, schon bei jedem siebten Patienten nicht mehr an. Und die Fälle, in denen keines der existierenden Antibiotika mehr etwas gegen die Bakterien ausrichten kann, mehren sich: In Indien, Iran und Italien sind bereits Fälle von TDR-Tuberkulose bekannt geworden. TDR steht für die englische Bezeichnung totally drug resistant.

Hauptursache der zunehmenden Resistenz ist die lange Behandlungsdauer. Die WHO empfiehlt, dass alle Patienten zwei Monate lang eine Kombination von vier Antibiotika und mindestens weitere vier Monate lang zwei Antibiotika einnehmen sollen. Nicht überall auf der Welt sind die Medikamente jedoch in ausreichender Menge vorhanden.

„Oft geben die Ärzte ihren Patienten dann nur ein Antibiotikum – in der Hoffnung, dass es ihnen

# Die weiße Pest schlägt zurück

Jede Minute sterben zwei Menschen an Tuberkulose. Hoffnung auf einen neuen Impfstoff kommt jetzt aus Berlin

Von Anke Brodmerkel



Eine menschliche Fresszelle umhüllt Tuberkulosebakterien.

MPG/VOLKER BRINKMANN

damit zumindest ein bisschen besser geht“, berichtet Ehlers. „Vermutlich wissen die Ärzte zwar, dass sie damit Resistenzen begünstigen, verdrängen diese Tatsache aber aus Verzweiflung, sonst gar nichts tun zu können.“

Da, wo kein Mangel an Medikamenten herrscht, scheitert die Behandlung oft an der fehlenden Therapietreue. „Wenn es einem Patienten besser geht, setzt er die Mittel, die ja mitunter viele Nebenwirkungen haben, oft eigenmächtig und viel zu früh ab“, weiß Ehlers. Immer mehr Länder seien daher dazu übergegangen, die Einnahme der Arzneien zumindest bei einem Teil der Patienten zu überwachen – mit mehr oder weniger großem Erfolg.

## Tückische Reaktion

Dass die Behandlung der Tuberkulose so aufwendig ist, liegt an der Tücke des Erregers. „Das Immunsystem versucht, den Körper vor den Erregern zu schützen, indem zahlreiche Lymphozyten, also T-Helfer- und T-Killerzellen, den infizierten Fresszellen zur Hilfe eilen“, erklärt Ehlers. Um diese Ansammlung von Immunzellen bildet der Körper eine bindgewebige Struktur aus. Es entstehen kleine Knötchen, die Granulome. Eigentlich eine sinnvolle Aktion: Eingeschlossen in die Granulome können sich die Bakterien deutlich schlechter im Körper ausbreiten. Die Tücke daran: Auch die Antibiotika dringen nur schlecht zu den Erregern vor.

Hinzu kommt, dass in einem einzigen Granulom eine schwindelerregende Zahl, nämlich mehr als  $10^{12}$ , Bakterien heranwachsen. „Deren natürliche Resistenzrate beträgt etwa eins zu einer Million“, sagt Ehlers. Gibt man nur ein

Antibiotikum, bleiben im Schnitt  $10^6$ , also eine Million, resistente Keime zurück.

Inzwischen laufen weltweit zahlreiche Studien, in denen neue Antibiotika geprüft werden. Große Hoffnung setzen dabei viele Mediziner auf die Nitroimidazole. Deren herausragende Eigenschaft ist es, sowohl ruhende auch sich teilende Erreger abzutöten. Drei Wirkstoffe aus dieser Arzneimittelgruppe befinden sich derzeit in Phase-II-Studien, werden also an einer kleinen Gruppe von Patienten getestet. Bis sie auf den Markt kommen, können noch einige Jahre vergehen.

„Das größte Problem dieser Studien ist, dass die Medikamente – um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten – fast immer einzeln, im Rahmen von fixen Kombinationen, getestet werden“, sagt Ehlers. Ein solches Vorgehen begünstigt jedoch gleich wieder neue Resistenzen. Sinnvoller wäre es dem Forscher zufolge, direkt eine Kombination von neuen Arzneien zu prüfen. Das geschieht bislang aber kaum.

Fast noch schwieriger als die Entwicklung neuer Antibiotika gestaltet sich die Suche nach einem effektiven Impfstoff. Der einzig derzeit verfügbare ist der nach seinen Erfindern benannte Bacille-Calmette-Guérin-Impfstoff, kurz BCG, der schon seit 1921 auf dem Markt ist. Er enthält lebende, aber abgeschwächte Keime, die keine krankmachenden Eigenschaften mehr besitzen.

In Deutschland wird die BCG-Impfung schon lange nicht mehr empfohlen. Die Vakzine schützt nämlich nicht sicher vor einer Erkrankung, sondern in erster Linie vor den schlimmsten Komplikationen der Tuberkulose. Insbesondere wegen der gesunkenen Fall-

## DER GROSSE KILLER

Die Tuberkulose, kurz TBC, ist eine Infektionskrankheit, die durch Mykobakterien verursacht wird und beim Menschen vor allem die Lunge befällt. Unbehandelt verläuft die Krankheit in etwa der Hälfte der Fälle tödlich.



Physiologischen Gesellschaft über die „Aetiologie der Tuberculose“. Mit seinem angeblichen Heilmittel Tuberkulin – es enthielt offenbar abgetötete Bakterien in Glycerin – löste er einen Medizin-skandal aus, nachdem es zu Todesfällen gekommen war.

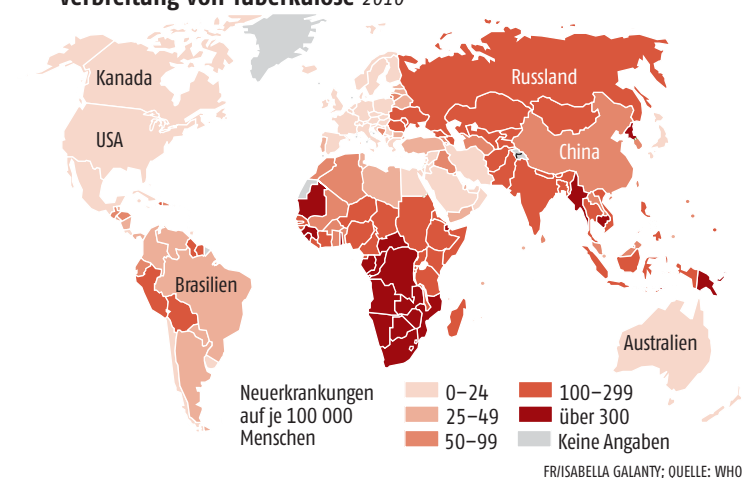
**Robert Koch** (1843–1910) gelang der Nachweis des Erregers 1882 durch ein aufwendiges Färbungsverfahren. Am 24. März berichtete er vor der Berliner

Nach Angaben der WHO starben im Jahr 2010 fast 1,5 Millionen Menschen an Tuberkulose. Rund ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit den Erregern infiziert. Allerdings erkranken im Laufe ihres Lebens nur etwa zehn Prozent von ihnen. Aids-Patienten etwa sind den Keimen nahezu wehrlos ausgeliefert.

Die Übertragung erfolgt fast immer durch eine Tröpfcheninfektion. Sind die Keime im Auswurf eines Erkrankten nachweisbar, spricht man von offener Tuberkulose. Menschen mit offener TBC gelten als hochansteckend.

Rund 500 Millionen Dollar jährlich werden derzeit in die Tuberkulose-Forschung gesteckt. Die wichtigsten Geldgeber sind die US-amerikanischen National Institutes of Health, die Bill & Melinda Gates Foundation und die Europäische Union.

## Verbreitung von Tuberkulose 2010



zahlen kam die Ständige Impfkommission am RKI 1998 zu dem Schluss, dass die Risiken der Impfung größer seien als ihr Nutzen.

Tatsächlich liegt der Wirkungsgrad der BCG-Vakzine bei Jugendlichen und Erwachsenen nur zwischen 50 und 80 Prozent. „Wirksame Impfstoffe wie beispielsweise gegen Masern, Mumps und Röteln stimulieren im Körper vor allem die Produktion von Antikörpern“, erläutert Stefan Kaufmann, Direktor am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin. Die Erreger der Tuberkulose aber sind in den Fresszellen vor Antikörpern gut geschützt. „Wir brauchen daher einen Impfstoff, der T-Killer- und T-Helferzellen stimuliert – gemeinsam können sie infizierte Fresszellen abtöten und gesunde aktivieren“, sagt Kaufmann.

Mithilfe der BCG-Vakzine gelingt es immerhin, die aktivierenden T-Helferzellen zu stimulieren, wodurch der Impfstoff zumindest Babys und Kleinkinder recht gut vor einer Erkrankung schützt. Bei Erwachsenen reicht diese Strategie jedoch nicht aus.

## Erste klinische Tests

Kaufmann hat daher eine neue Vakzine entwickelt, die auch die T-Killerzellen scharfmachen soll. Er schleuste dazu in den alten BCG-Impfstoff unter anderem ein Gen von Listerien ein. Diese Bakterienart wird im Körper von Killerzellen bekämpft. „Vereinfacht gesagt haben wir den alten Impfstoff so aufgerüstet, dass er für das Immunsystem besser erkennbar ist“, sagt Kaufmann.

Erste klinische Test in Deutschland und Südafrika haben bereits gezeigt, dass Kaufmanns Strategie aufzugehen scheint. Zurzeit wird seine Vakzine an 48 Babys in Kapstadt geprüft. 36 Kinder erhalten den neuen, 12 den alten Wirkstoff – ohne dass die Eltern wissen, welchen Impfstoff die Ärzte ihrem Säugling verabreichen. „In einem halben Jahr werden wir sehen, wie die Kinder den Impfstoff vertragen und wie gut ihre Immunantwort ist“, sagt Kaufmann.

Weltweit befindet sich derzeit ein knappes Dutzend neuer Tuberkulose-Impfstoffe auf dem Prüfstand. Die Forscher verfolgen dabei vor allem zwei Strategien. Bei der ersten wird versucht, den alten BCG-Impfstoff gentechnisch zu optimieren. Der andere Ansatz besteht darin, erst mit der alten Vakzine zu impfen und dann eine Auffrisch-Impfung zu verabreichen, die Bruchstücke des Erregers und Wirkverstärker enthält.

Doch von einer wirklich effektiven Impfung ist man noch ein ganzes Stück entfernt. „Alle jetzt getesteten Impfstoffe scheinen zwar ein bisschen besser als der alte zu sein“, sagt der FZB-Forscher Ehlers. „Vollständig vor der Erkrankung schützen sie aber nicht.“ Auch Stefan Kaufmann gibt zu: „Die Zeiten, in denen wir ideale Impfstoffe entwickeln konnten, sind leider vorbei.“ Vielen Infektionskrankheiten könne man inzwischen vorbeugen: „Nun warten auf uns Forscher nur noch die großen Herausforderungen.“

Bis neue Medikamente oder ein besserer Impfstoff auf dem Markt sind, bleiben – darin sind sich beide Wissenschaftler einig – nur zwei Dinge zu tun: die Erreger schnell zu diagnostizieren und die Therapie gut zu überwachen.