

Neue Waffen gegen Tuberkulose

Der Schweizer Arzt und Forscher Andreas Diacon

testet in Südafrika Therapien gegen die Lungenseuche

CLAUDIA NIENTIT (TEXT),
 PIETER BAUERMEISTER (FOTOS)

Zweni ist nur 21 Jahre alt geworden. Er hatte eine Tuberkulose der gefährlichen Art, die auf mehrere Standardmedikamente nicht reagierte. Zunächst sah es gut für ihn aus, nach sechs Monaten Therapie hustete er keine Bakterien mehr aus und wurde aus dem Brooklyn Chest Hospital im Nordwesten Kapstadts entlassen.

Doch Zweni konnte nur an Krücken gehen. Das einige Kilometer entfernte Gesundheitszentrum, wo er in den nächsten 12 Monaten täglich mit Medikamenten versorgt werden sollte, war für ihn kaum erreichbar. Er brach die Therapie ab, wurde schwer krank und weigerte sich, ins Spital zurückzukehren. Statt noch einmal hinter Stacheldrahtzäunen wochen- und monatelang mit den Nebenwirkungen der Tuberkulosemittel zu kämpfen, blieb er unbehandelt zu Hause – und starb.

Andreas Diacon wirkt frustriert, als er die Geschichte von Zweni erzählt. Der Schweizer Pneumologe steht vor einem Schreibtisch im Hinterzimmer seiner Forschungsstation, einem ehemaligen Schiffscontainer auf einer Wiese des Brooklyn Chest Hospitals. Hier testet Diacon mit seinem Team eine neue Therapie für Tuberkulosepatienten wie Zweni, bei denen die Bakterien gegen

mehrere gängige Medikamente resistent sind. MDR-Tuberkulose heisst ihre Erkrankung.

Ein Drittel der Weltbevölkerung gilt inzwischen als TB-infiziert

Rund 540 000 Menschen erkranken in Südafrika jedes Jahr an Tuberkulose (TB), 14 000 davon haben eine MDR-TB. Bei 400 bis 1400 Patienten reagieren die Tuberkulosebakterien auf keine der verfügbaren Therapien mehr, diese Erkrankung nennt man extensively drug resistant, XDR-TB. Sie ist derzeit kaum heilbar und wird bei der jetzigen Behandlungspraxis immer häufiger werden, sagt Rob Warren, ein Kollege von Diacon an der University of Stellenbosch. Er hat die Resistenzentwicklung anhand des Genmaterials von Hunderten von TB-Bakterien untersucht.

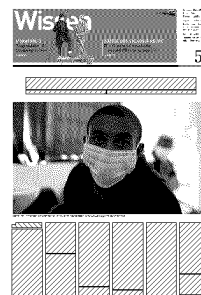
1882 hatte Robert Koch den Tuberkuloseerreger *Mycobacterium tuberculosis* entdeckt. Nach der Entwicklung des Antibiotikums Streptomycin glaubten Mediziner vor 50 Jahren, die Tuberkulose bald ausrotten zu können. Forscher wandten sich daher Krankheiten wie Krebs, Herzproblemen oder später auch HIV zu, an denen auch zahlungskräftige Patienten leiden.

Doch es kam anders als erwartet: Die Tuberkulose hat mit der Ausbreitung des Aidserragers HIV seit den Neunzigerjahren rasant zugenommen. Ein Drittel der Weltbevölkerung gilt inzwischen als TB-infiziert, rund zwei Millio-

nen Menschen sterben jedes Jahr daran. Bei den HIV-Infizierten ist TB heute die häufigste Todesursache – weltweit stirbt fast jeder zweite HIV-Infizierte daran.

Und dagegen kämpft man mit stumpf gewordenen Waffen: Der letzte neue Wirkstoff gegen Tuberkulose kam vor 33 Jahren auf den Markt. Noch immer müssen die Patienten viele Monate eine Kombination von Wirkstoffen nehmen (*siehe Kasten*), deren Nebenwirkungen von Übelkeit über Seh- und Hörverlust bis zu Leberversagen reichen. Neue Medikamente zu entwickeln, ist für die Pharmafirmen wenig attraktiv, weil sie die Entwicklungskosten kaum wieder einspielen können.

Auch die Diagnostik hat sich kaum verändert: Bei entsprechenden Symptomen untersucht man wie vor 100 Jahren zunächst Abstriche von abgehustetem Schleim unter dem Mikroskop – rund die Hälfte der Infektionen wird dabei nicht entdeckt. Genauer sind Bakterienkulturen, bei denen man versucht, die Keime aus dem Schleim im Labor wach-



sen zu lassen. Da Tuberkulosebakterien sich nur sehr langsam vermehren, dauert diese Prozedur wenigstens drei Wochen.

Diacon tritt vor den Labor-Container. Hölzerne Stellwände zwischen dem Nachbargebäude und Container halten den permanenten Sommerwind ab. Bis vor wenigen Monaten gab es hier noch ein Dach, unter dem einige Patienten schlafen konnten, wenn sie nachts ihren abgehusteten Schleim sammelten. «Das Provisorium mussten wir abreißen», sagt Diacon. Angeblich wurde dadurch die Belüftung des Nachbargebäudes behindert.

Sie hatte 12 Kilogramm Gewicht verloren und hustete unentwegt

Er öffnet die Tür in der Schutzwand, schiebt sich gegen den Wind nach draussen. Das Spital selbst kann die Studien-Patienten nicht beherbergen. Diacon zeigt auf die Wiese hinter dem Container, hier will er für seine Patienten deshalb ein Fertighaus errichten, das die Schweizer Lungengliga finanzieren wird. Nach monatelangem Tauziehen hat er in den letzten Tagen endlich die Baugenehmigung dafür erhalten. Diaryquinolin oder TMC 207 heisst der neue Wirkstoff, mit dem eine Hälfte von Diacons Studien-Patienten im Brooklyn Chest derzeit acht Wochen lang behandelt wird – zusätzlich zu den fünf üblichen Medikamenten. Entwickelt wurde der Wirkstoff von dem US-Pharmaunternehmen Tibotec. Erst kürzlich hat Diacon die Ergebnisse der ersten 50 Patienten bei einem Kongress in Washington vorgestellt: Bei rund jedem zweiten TMC-207-Patienten waren nach acht Wochen keine Tuberkulosebakterien mehr im Bronchialschleim nachweisbar. In der Vergleichsgruppe war der Schleim nur bei 8,7 Prozent der Teilnehmer keimfrei.

Martha Simons ist eine von Diacons Patientinnen. Seit Anfang September ist die 41-jährige Grossmutter schon im Brooklyn Chest Hospital. Zum dritten Mal wird sie bereits wegen Tuberkulose behandelt. Die erste Therapie hatte sie abgebrochen, weil ihr die monatelange Tabletteneinnahme schwerfiel. Das zweite Mal schreckten sie die nun nötigen täglichen Injektionen. Als Martha im September ins Spital kam, reagierten die Tuberkulosebakterien aus ihrer Lunge nicht mehr auf zwei der Standardmedikamente. Sie war nun eine MDR-Patientin, hatte 12 Kilo Gewicht verloren, hustete unentwegt, und wenn sie Luft holte, schmerzte ihre Brust. Inzwischen geht es Martha besser. Über den Berg ist sie aber nicht, eine neue Resistenz ist aufgetaucht, und sie muss weiter im Spital behandelt werden.

Das Brooklyn Chest Hospital ist einer von mehreren Orten, an denen Diacon forscht: Auf der anderen Seite der Stadt, in zwei Siedlungen namens Delft und Mfuleni, stehen neben staatlichen Gesundheitszentren, zwischen winzigen Steinhäusern, Blechhütten und Verschlägen zwei weitere Container-Stationen. In den Health Care Clinics kümmern sich Krankenschwestern um die medizinische Grundversorgung der meist schwarzen Bewohner. Eine ihrer Aufgaben: Die Untersuchung und Behandlung von HIV- und Tuberkulose-Patienten – nach festgelegtem Schema.

«So was bekommen Schweizer Ärzte kaum jemals zu sehen»

Erfüllen die TB-Patienten bestimmte Voraussetzungen, schicken die Schwestern sie in den Container. Dort wird ihnen die Behandlung in einer Studie angeboten. Ein Arrangement, von dem nicht nur die Forscher profitieren. Der Staat wird entlastet, und die

Patienten werden intensiver untersucht und betreut, als es bei normalen Budgets möglich wäre. Und: Vielleicht wirkt die neue Therapie besser als die alte.

Die bisherigen Ergebnisse, so Diacon, sehen danach aus. In der Studie in Mfuleni und Delft wird bei einem Teil der Teilnehmer eines der Standardmedikamente – Ethambutol oder Isoniazid – durch das Antibiotikum Moxifloxacin ersetzt. Zudem werden die Moxifloxacin-Patienten nur vier statt der herkömmlichen sechs Monate behandelt. Welche Therapie sie erhalten, wissen weder die Patienten noch deren Ärzte.

Sollte die Studie bei ihrem Abschluss im Jahr 2011 ergeben, dass eine viermonatige Behandlung ausreicht, wäre das ein grosser Fortschritt. Denn je schneller die Therapie wirkt, desto mehr TB-**So wird Tuberkulose behandelt**

Es gibt bislang keine wirksame Impfung gegen Tuberkulose.

Selbst die in vielen Ländern noch übliche BCG-Impfung von Babys schützt nur begrenzt. Lediglich bei Kleinkindern verhindert sie die lebensbedrohlichste Form der Tuberkulose, bei der sich die Erreger über das Blut im ganzen Körper verteilen.

Eine normale Tuberkulose wird in Südafrika, wie von der WHO empfohlen, in den ersten zwei Monaten mit einer Kombination von vier Wirkstoffen behandelt: Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol. Dann folgen vier Monate mit den ersten beiden Wirkstoffen. Die Medikamenteneinnahme wird von Gesundheitspersonal beaufsichtigt. Wird bei einem Patienten schon die zweite TB diagnostiziert, dauert die Therapie in der Regel acht Monate. Reagieren die TB-Bakterien

(MDR-TB) nicht mehr auf Isoniazid und Rifampicin, kommen die sogenannten «second line drugs» zum Einsatz. Dazu gehören neben sogenannten Fluorochinolonen meist auch Aminoglycoside, die über Monate täglich gespritzt werden müssen. Die Therapie dauert 21 Monate. Bei 90 Prozent der Infizierten funktioniert das starre Standard-schema. Doch MDR-Patienten werden mangels teurer Resistenzkontrollen oft über Monate falsch behandelt – sie stecken dann Dutzende Menschen an. Infizierte würden sie bis zum Ende durchhalten und heilt. Forscher der Harvard University haben errechnet, dass eine zweistatt sechsmonatigen Behandlung im Jahr 2012 etwa in Südostasien 13 Prozent aller Neuinfektionen und 19 Prozent aller Todesfälle durch TB verhindern könnte.

Andreas Diacon arbeitete zunächst als Lungenfacharzt, als er im Jahr 2000 nach Kapstadt kam. Fast zufällig landete der 46-Jährige vor vier Jahren in der Tuberkuloseforschung. Auf der Suche nach einer neuen Aufgabe sass er gerade im Büro von Kinderarzt und Medikamentenexperte Professor Peter Donald, als dessen Telefon klingelte. Am Apparat war ein Vertreter der Firma Tibotec, der fragte, ob Donald die Erforschung von TMC 207 übernehmen wolle. Schon hatte Diacon sein neues Betätigungsfeld.

Seit Anfang 2008 ist der Schweizer zudem Professor an der University of Stellenbosch, deren medizinische Fakultät am Tygerberg Hospital in Kapstadt untergebracht ist. Zu 50 Prozent arbeitet Diacon in dem Provinzspital als

Leitender Arzt, betreut Patienten mit Lungenerkrankungen und solche, die auf der Intensivstation beatmet werden. Viele haben Tuberkulose. «Zwei- bis dreimal in der Woche behandeln wir Patienten, die durch Tuberkulose lebensbedrohlich aus der Lunge bluten», sagt er: «So etwas bekommen Schweizer Ärzte schwerlich jemals zu sehen.»

Die starke Verbreitung der Tuberkulose lässt den Forschungsstandort Kapstadt wachsen. Verschiedenste Tuberkulosestudien hat Diacon bereits betreut; 20 Mitarbeiter beschäftigt er in seiner Firma namens Task Applied Science. Diese hat er gegründet, um unabhängiger von Universität, Behörden und Pharmafirmen agieren zu können.

Die Büros der Forschungsfirma befinden sich wieder in einem anderen Teil von Kapstadt, auf dem Gelände des Karl Bremer Hospital. Den flachen Holzbau mit Namen M2 teilt sich Diacon mit einer wohltätigen Augenklinik. Dort können sich Bedürftige kostenlos mit Brillen versorgen lassen. In M2 gibt es einen Besprechungsraum und Büros, Patienten werden hier keine behandelt.

Das soll sich nach Diacons Vorstellung aber bald ändern. Er hat unter anderem den Auftrag, PA-824, ein weiteres neues TB-Medikament, an Patienten zu testen. Der Wirkstoff aus der Klasse der Nitromidazole tötet auch ruhende Tuberkulosebakterien, die sich gerade nicht vermehren. Dadurch könnten Therapiedauer und Rückfallrisiko deutlich gesenkt werden. Bei ersten Tests hat Diacon herausgefunden, dass bereits

eine unerwartet geringe Dosis PA-824 vielversprechende Resultate erzielt.

Forschungsergebnisse fliessen in ein zentrales Netzwerk

Doch auch das Karl Bremer Hospital hat keine Kapazitäten, um die Patienten weiterer Studien Diacons zu beherbergen. Die Spitalverwaltung hat dem Forscher aber vor einigen Tagen ein Angebot gemacht: Nicht weit vom Gebäude M2 entfernt, liegt zwischen einem Verwaltungsgebäude und dem Zaun eines deutschen Altersheims eine kleine, dreieckige Blumenwiese. Das Spital würde Diacon erlauben, auf dem Grundstück eine kleine Bettenstation zu errichten. Diacon schaut entzückt auf die lila Blüten: «Hier könnten zwei Patientenzimmer liegen und dort ein kleines Labor», zeigt er mit der Schirmmütze in der Hand: «Ich mache mich gleich daran, das Geld dafür aufzutreiben.»

Und die Chancen dafür stehen nicht schlecht. Die Tuberkuloseforschung ist im Aufbruch. «Es sind so viele Wirkstoffe in der Entwicklung wie niemals zuvor in der Geschichte», sagt Maria Freire, CEO der Global Alliance for TB Drug Development. Ziel der Stiftung ist es, bessere und schnellere TB-Medikamente für möglichst viele Menschen verfügbar zu machen. Sie unterstützt daher die meisten von Diacons Projekten. Die Forschungsergebnisse fliessen in ein globales Netzwerk, ohne das, so sind Experten weltweit überzeugt, die Beherrschung von Seuchen wie Tuberkulose heute nicht mehr möglich wäre.



Brooklyn Chest: Martha Simons (41) nimmt an der MDR-TB-Studie teil



TB-Forscher: Andreas Diacon (46) bespricht Studienergebnisse



Container: Die Forschungsstation in Mfuleni



Brooklyn Chest Hospital: Ärzte diskutieren anhand von Röntgenbildern der Lunge über den Therapieerfolg bei einem Kind mit TB



Tuberkulose-Sprechstunde: Linda Nkabinde (23) ist neu in der Studie in Mfuleni; nach zwei Wochen geht es ihm schon besser