

Maßgeschneiderte Therapie der multiresistenten Tuberkulose

Um eine multiresistente Tuberkulose erfolgreich zu behandeln, muss im Vorfeld geklärt werden, gegen welche Antibiotika die Erreger Resistenzen aufweisen. Die klassische Testung im Labor ist sehr zeitaufwendig und verzögert den Therapiebeginn. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus dem Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, und dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) haben nun einen Katalog aller Mutationen im Erbgut der Tuberkulosebakterien erstellt und können auf dieser Basis mittels einer Genomsequenzierung schnell und kostengünstig vorhersagen, welche Medikamente für die Tuberkulose-Behandlung am effektivsten sind. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in der Fachzeitschrift *Clinical Infectious Diseases* publiziert.

Die Tuberkulose ist die häufigste zum Tod führende bakterielle Infektionskrankheit weltweit. Der Erreger der Tuberkulose, *Mycobacterium tuberculosis*, weist eine Reihe von Besonderheiten auf. Eine davon: Er wächst sehr langsam. Während man andere typische Krankheitserreger, wie Pneumokokken und Pseudomonaden, bereits in den ersten 72 Stunden durch ihr Wachstum im mikrobiologischen Labor identifizieren kann, vergehen meist mehrere Wochen, bis Tuberkulosebakterien im Labor anwachsen. So vergehen oft ein bis zwei Monate, bevor die Wirksamkeit der einzelnen Medikamente getestet werden kann.

Diese Wirksamkeitstests sind aber unerlässlich für die effektive Behandlung der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB), die immer häufiger auftritt. Hier ist der Erreger gegenüber den besten Tuberkulosemedikamenten, Rifampicin und Isoniazid, resistent, also unempfindlich geworden. Ursache sind Veränderungen im Erbgut, sog. Mutationen, die fast immer an denselben Stellen im Genom auftreten. Die Therapie der MDR-TB ist langwierig, kostspielig und von häufigen Nebenwirkungen geprägt.

Für die Wahl der Antibiotika in einer Kombinationstherapie sind die behandelnden Ärzte bislang auf die Ergebnisse der Medikamententestung nach Anzucht angewiesen. „Aktuell stehen 15 Medikamente für die Zweitlinientherapie zur Verfügung, von denen mindestens vier miteinander kombiniert werden“, erklärt Prof. Christoph Lange, der die klinische Studie am FZ Borstel koordinierte.

Um die Wahl der effektivsten Antibiotika zu beschleunigen, haben DZIF-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Prof. Stefan Niemann am Forschungszentrum Borstel einen Katalog von Mutationen im Erbgut der Tuberkulosebakterien erstellt, mit dem sich Antibiotikaresistenzen der Bakterien gegen alle Medikamente vorhersagen lassen. Im Gegensatz zu vielen anderen Bakterien verändert sich das Erbgut der Tuberkulosebakterien kaum über die Zeit. Das Genom der Tuberkulosebakterien trägt ca. 4.4 Millionen Bausteine (Basenpaare) welche die Information für ca. 4000 Gene speichern.

Hans-Peter Grobbel, Medizinstudent und DZIF-Doktorand im Team von Christoph Lange hat nun mit Unterstützung seines studentischen Kollegen Niklas Köhler, Professor Matthias Merker, Dr. Sönke Andres und Dr. Harald Hoffmann die Ergebnisse der Vorhersagen von Antibiotikaresistenzen durch Gesamt-Genomanalysen untersucht. An Tuberkulosebakterien von 70 Patientinnen und Patienten mit einer MDR-TB, die an der Medizinischen Klinik in Borstel behandelt wurden, verglichen die Forscher

die molekulare Vorhersage der Antibiotikaresistenzen mit denen der tatsächlichen kulturellen Testergebnisse. Sie wurden von Prof. Florian Maurer, dem Leiter des Nationalen Referenzlabors für Tuberkulosebakterien in Borstel, beigesteuert. Die Wissenschaftler überprüften außerdem, ob basierend auf der Vorhersage der Erbsubstanz der Bakterien verlässliche Kombinationen von Medikamenten für die Therapie der MDR-TB zusammengestellt werden können.

„99 % aller Medikamente in Kombinationstherapien, die wir basierend auf den Ergebnissen der molekularen Vorhersagen aus der Erbsubstanz der Tuberkulosebakterien zusammengestellt haben, sind nach den Ergebnissen der traditionellen mikrobiologischen Antibiotikaresistenztestung auch wirksam“, so Grobbel. Die molekularen Verfahren sind inzwischen preisgünstig und schnell. Idealerweise können betroffene Patientinnen und Patienten bereits in der ersten Woche der Diagnosestellung einer Tuberkulose eine maßgeschneiderte MDR-TB Therapie erhalten.

Publikationen zum Thema

APR. 2021

CLIN INFECT DIS.

[Design of multidrug-resistant tuberculosis treatment regimens based on DNA sequencing](#)

Autoren

Grobbel H-P et al.

[ZUR PUBLIKATION](#)