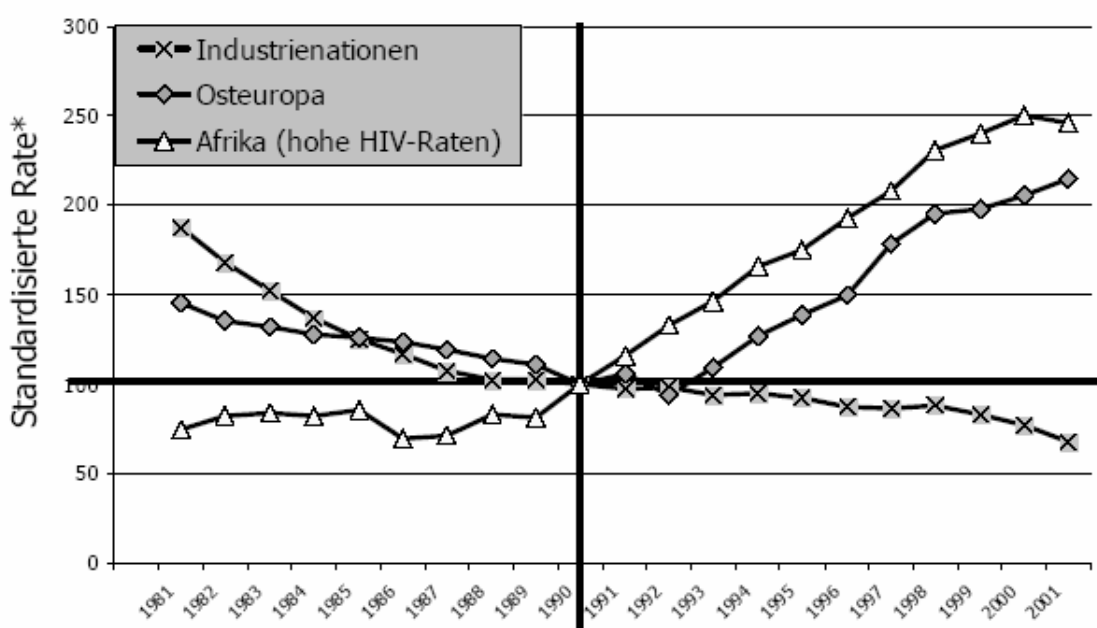


1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der Tuberkulose weltweit und in Deutschland

Die Tuberkulose (TB) ist neben Malaria und HIV/AIDS die weltweit häufigste Infektionskrankheit. Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit dem *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) infiziert, wobei 5-10% der Betroffenen im Laufe ihres Lebens eine TB entwickeln. Jährlich infizieren sich über 100 Millionen Menschen neu mit *M. tuberculosis*, und im Jahr 2001 erkrankten etwa 8,5 Millionen Menschen neu an aktiver TB [123]. Mit einem jährlichen Anstieg der TB-Neuerkrankungen um ca. 0,4% weltweit, bis zu 10% in einzelnen Regionen (Afrika), ist die TB global weiter auf dem Vormarsch (Abbildung 1) [123].

Abb. 1: Standardisierte TB Inzidenzen, 1981-2001



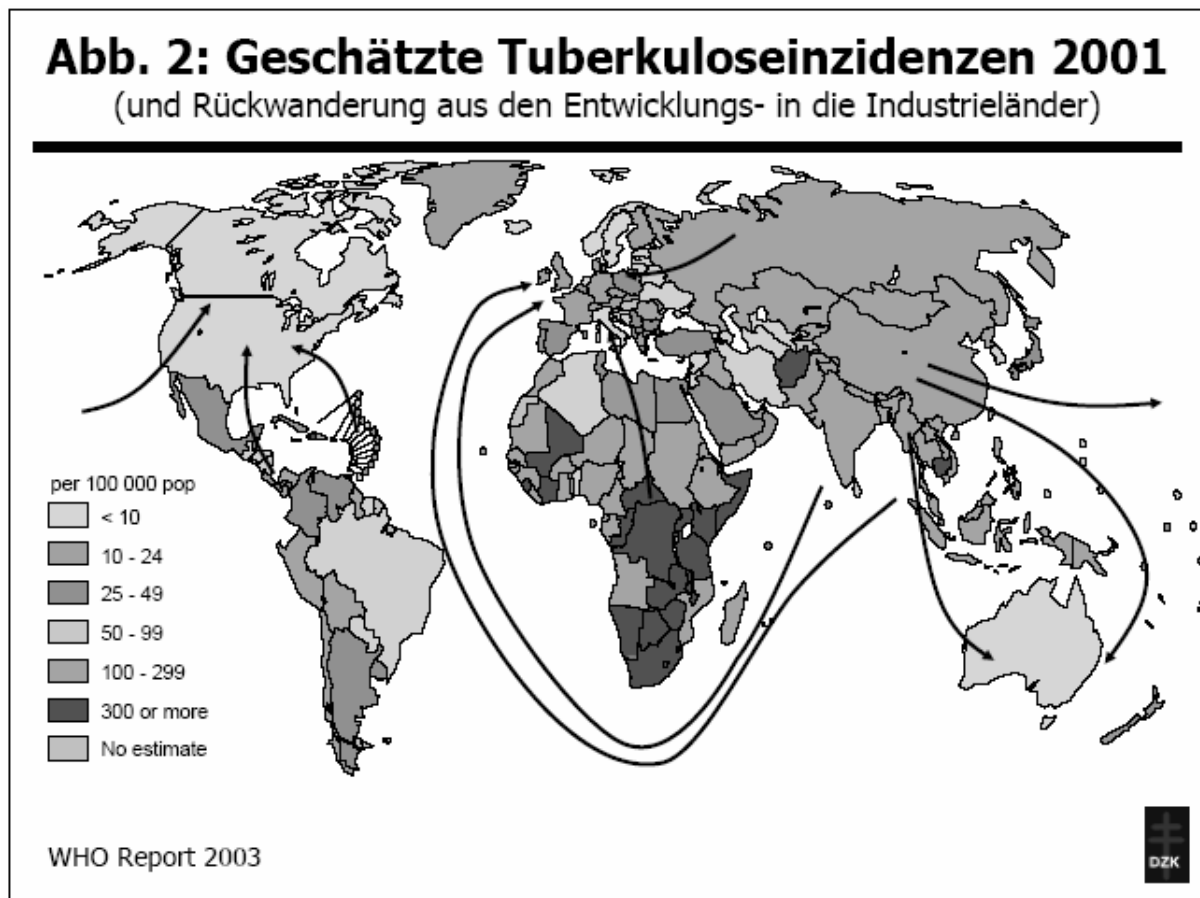
* Repräsentative Regionaldaten (ungewichtete Inzidenzen), standardisiert auf 1990=100

Quelle: WHO Report 2003/CDS/TB/2003.316

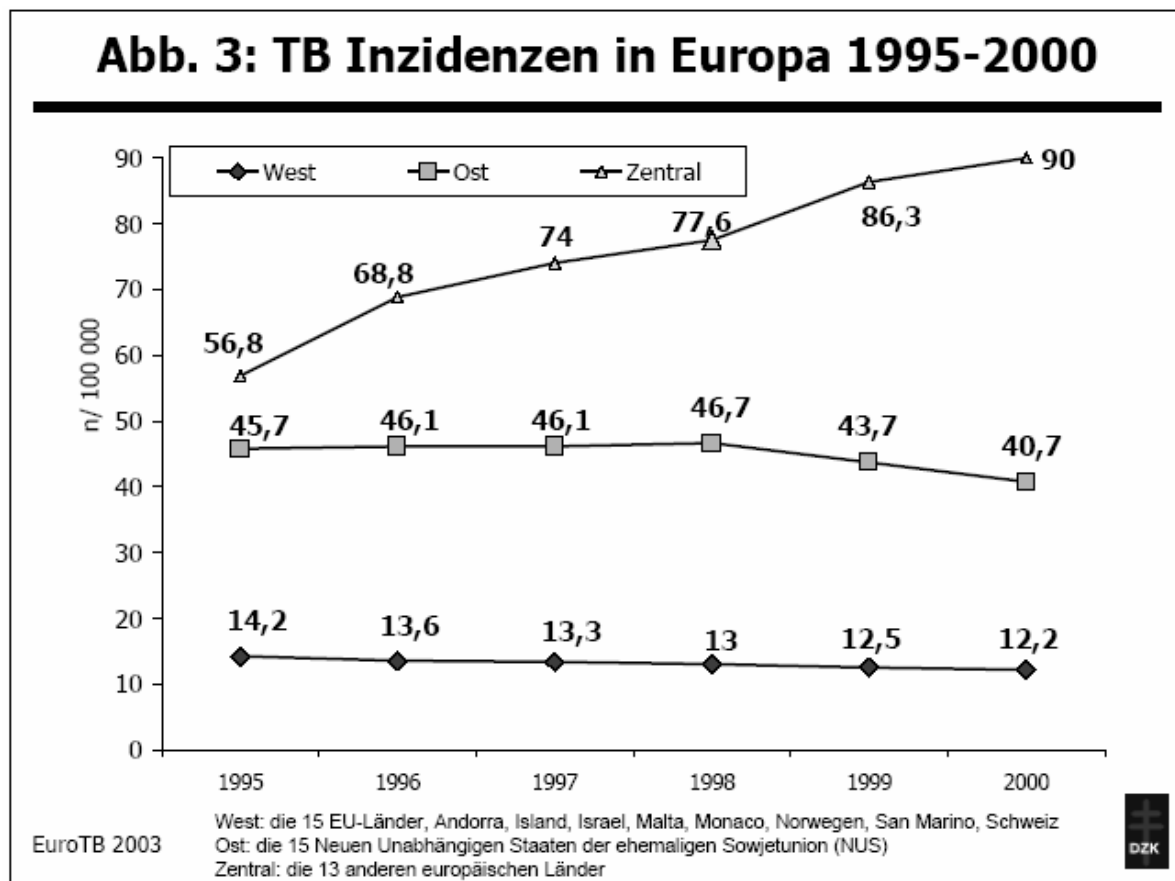


Alle 15 Sekunden stirbt ein Mensch an TB, über 95% der neuen TB-Fälle treten in Entwicklungsländern auf. Ohne größere Interventionen und bei gleichbleibenden Trends wurde von der WHO bis 2005 ein Anstieg auf 10,2 Millionen Neuerkrankun-

gen berechnet [120]. Deshalb hat die internationale Staatengemeinschaft die Bekämpfung von TB, HIV und Malaria als vordringliches Problem eingestuft und sich die weltweite TB-Elimination zum Ziel gesetzt. Im Verlauf der letzten Jahrhunderte sind durch TB schätzungsweise über eine Milliarde Menschen umgekommen [120], und auch heutzutage sterben jährlich noch etwa zwei Millionen Menschen an TB, davon drei Viertel in ihrer produktivsten Lebensphase im Alter zwischen 15 und 54 Jahren. TB ist die Haupttodesursache für HIV-positive Menschen und verursacht 15% aller AIDS-Todesfälle weltweit [120]. 76% aller im Jahr 2001 gemeldeten TB-Patienten lebten in nur 22 Ländern (vorwiegend Afrikas und Asiens) [123]. Hauptursachen für die weltweite Zunahme der TB sind Armut, demographische Faktoren (z.B. Bevölkerungszunahme; zunehmendes Alter der Bevölkerung, speziell in Industrieländern), HIV-Koinfektion, Wanderungsbewegungen sowie internationale und nationale Konflikte und soziale Unruhen in verschiedenen Teilen der Welt [50, 86]. Die regionale Verteilung der geschätzten TB-Inzidenzen weltweit zeigt Abbildung 2 [123].



Knapp 10% (368.136 Fälle) aller 2001 der WHO gemeldeten TB-Erkrankungen entfielen auf die europäische Region. Hier lag die Inzidenz insgesamt bei 54/100.000 Einwohner. Die Inzidenz westeuropäischer Länder lag zwischen 0 (Monaco, San Marino) und 41/100.000 (Portugal) [123]. EuroTB gibt die durchschnittliche Inzidenz für das Jahr 2000 in Westeuropa (den 15 EU-Staaten, Andorra, Island, Israel, Malta, Monaco, Norwegen, San Marino und der Schweiz) mit 12/100.000, in Osteuropa (den 15 Neuen Unabhängigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion (NUS)) mit 90/100.000 Einwohner und in Zentraleuropa (den 13 übrigen Staaten) mit 41/100.000 an. Die höchsten Raten fanden sich bei den über 64jährigen in West- (24% der TB-Fälle) und Zentraleuropa (26% ohne Rumänien), während in Osteuropa vor allem die 25-34jährigen (22% der TB-Fälle) betroffen waren [21]. Die europäische Entwicklung seit 1995 zeigt die Abbildung 3.



Trotz eines Rückgangs der TB-Meldezahlen in Westeuropa um jährlich 3% zwischen 1995 und 2000 stiegen die TB-Neuerkrankungen in Dänemark, Luxemburg, Norwegen und Großbritannien aufgrund einer Zunahme der TB bei im Ausland Geborenen

an. Im Jahr 2000 waren insgesamt 30% der TB-Fälle Westeuropas ausländischer Herkunft [21], dabei tritt die TB in Westeuropa vor allem in Ballungszentren gehäuft auf [30].

In Deutschland ist seit Jahrzehnten ein kontinuierlicher Rückgang der Tuberkulose zu verzeichnen. Im Jahr 2001 erkrankten 7.539 Menschen an einer aktiven Tuberkulose, welche die Referenzdefinition (Meldungen, bei denen die klinische, klinisch-labordiagnostische oder klinisch-epidemiologische Falldefinition erfüllt ist [78]) erfüllen, was einer Inzidenz von 9,1 pro 100.000 Einwohner entspricht. Männer erkrankten doppelt so häufig wie Frauen, und insbesondere alte Menschen (>69 Jahre) waren betroffen. Von den 6.522 TB-Patienten (86,5%), für die Angaben über das Geburtsland vorlagen, wurden 42% im Ausland geboren, und ein Drittel hatte eine ausländische Staatsangehörigkeit. Die Inzidenz der ausländischen Staatsbürger betrug 31,1/100.000; sie lag damit etwa 5mal höher als bei der einheimischen Bevölkerung (6,2/100.000). Bei Personen mit deutscher Staatsangehörigkeit stieg die Inzidenz mit zunehmendem Alter kontinuierlich an, wohingegen bei ausländischer Staatsangehörigkeit sich die höchsten Inzidenzen im Alter zwischen 25 und 39 Jahren fanden [78].

In neun Staaten Zentraleuropas nahmen die Raten um jährlich 3-6% ab, sie stagnierten in Albanien und stiegen in Bosnien-Herzegowina, Bulgarien und Rumänien durchschnittlich um 2-4% pro Jahr an. Demgegenüber lagen die TB-Raten in Osteuropa im Jahr 2000 um 57% über denen von 1995. Der durchschnittliche jährliche Anstieg lag hier meist bei 5-12% [21]. Die höchste Inzidenz dieser Region wurde aus Kasachstan (163/100.000) berichtet. In der Russischen Föderation stiegen die Fallmeldungen von 34/100 000 (1990) auf 92/100 000 (2001; n=132.477) [123]. Da die Tuberkulose ein grenzüberschreitendes Problem darstellt, ist insbesondere auch die Entwicklung in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion für Deutschland epidemiologisch von Bedeutung [50,59,68,74,86].

1.2 Tuberkulosesituation in der UdSSR, den Neuen Unabhängigen Staaten der ehemaligen UdSSR (NUS) und der Russischen Föderation

Die Russische Föderation hat eine Bevölkerung von 144,1 Millionen Einwohnern (2002) und ist in 89 Regionen (Oblasts) gegliedert, mit einer Ausdehnung über elf Zeitzonen [125]. Die ersten Tuberkulosefälle wurden 1865 berichtet [31,49], und die damalige Inzidenz wurde auf 500/100.000 Einwohner geschätzt, bei einer Mortalität von 50% [56,67]. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts war die Tuberkulosemortalität in den Ländern Osteuropas und in Russland hoch, und der Höhepunkt der TB Epidemie wurde während des Ersten Weltkriegs beobachtet, als ungefähr zwei Millionen Menschen (2% der Bevölkerung) an Tuberkulose starben [31,49]. Sie nahm dann bis zum Zweiten Weltkrieg deutlich ab, in dessen Folge allerdings erneut ein Mortalitätsgipfel auftrat.

Das erste Tuberkulose-Forschungsinstitut in Russland wurde 1918 gegründet [56,65] und die erste medizinische Tuberkulose-Einrichtung 1928. Bereits 1933 gab es 404 Tuberkulosefürsorgen (Dispensaires), Krankenhäuser und Abteilungen mit insgesamt 30.495 Betten und 2.111 Ärzten [56]. Beinahe 70 Jahre lang konnte in der ehemaligen UdSSR und der Russischen Föderation ein kontinuierlicher Rückgang der Tuberkuloseinzidenz festgestellt werden, verstärkt durch die Einführung von antituberkulotischen Medikamenten und entsprechende organisatorische Kontrollmaßnahmen in den 1950er Jahren (z.B. intensive Fallfindung bei symptomatischen Patienten und in Hochrisikogruppen [Röntgenreihenuntersuchungen], adäquate Behandlung und Nachsorge), inklusive der systematischen Erfassung von Tuberkulosedaten [68]. Dieser Rückgang entwickelte sich analog zu den westeuropäischen Ländern [90].


Nach Angaben der Regierung der Russischen Föderation wurde 1960 die kontrollierte (überwachte) Chemotherapie eingeführt, begleitet von einer großen Zahl chirurgischer Eingriffe [83]. Es war verboten, Tuberkulosezahlen öffentlich bekannt zu geben [56]. Anfang der 1970er Jahre entwickelte sich ein TB-Screeningservice als vertikal strukturierte und zentral organisierte und kontrollierte Einrichtung, der seitdem in ähnlicher Form existierte [15,36]. Das TB-Kontrollprogramm verfügte über eine große Zahl von Tuberkuloseeinrichtungen, insbesondere im europäischen Teil der Russi-

schen Föderation. So standen im Jahr 1999 insgesamt 502 Tuberkulosefürsorgen, 9.281 Tuberkulosespezialisten, 38.000 Krankenschwestern, 83.000 Tuberkulosebetten, 6.500 Tuberkulosebetten für Kinder, 31.000 Betten in Sanatorien, 6.000 chirurgische Betten, 500 Chirurgen und nahezu 650 bakteriologische Laboratorien zur Verfügung [83]. Für das Jahr 1996 konnten diese Angaben nicht ermittelt werden.

Die Abbildung 4 fasst die wesentlichen Eckpunkte der Tuberkulosebehandlung und Kontrolle in der ehemaligen UdSSR zusammen [24].

Abb. 4: TB Behandlung und Kontrolle in Rußland während der Soviet-Ära

- Starker Rückgang der Inzidenz nach dem II. Weltkrieg
- Entdeckung vieler Fälle durch Massen-Screening
- Hilfe größtenteils durch Spezialisten in vertikalen Programmen
- Stationäre Patientenversorgung als Grundlage
- Hoher Anteil an adjuvanter Chirurgie
- Zentralisierte Medikamentenherstellung und -verteilung
- Zentralisiertes Meldesystem

Quelle: The Global Impact of Drug-Resistant Tuberculosis; Harvard Medical School, Dept. of Social Medicine 

Im Rahmen dieses Kontrollsystems und unter zunehmendem Einsatz antituberkulös wirksamer Medikamente wurde bis Ende der achtziger Jahre ein weiterer Rückgang der Neuerkrankungsraten und Mortalitäten beobachtet [15,36,85]. 1980 lag die Tuberkuloseinzidenz in der UdSSR bei 54/100.000 Einwohner mit 74.270 gemeldeten neuen Tuberkulosefällen (im Vergleich: Deutschland 38/100.000; 29.991 Fälle) und ging bis 1991 auf 34/100.000 Einwohner mit 50.407 Fällen (Deutschland 17/100.000; 13.474 Fälle) zurück [123]. Die Inzidenz fiel bei den Kindern stärker als bei den Erwachsenen. Zwischen 1970 und 1988 war für beide Geschlechter die höchste Inzi-

denz bei den 40-49jährigen Patienten zu verzeichnen. Zwischen 1950 und 1989 ging die Tuberkuloseinzidenz in der städtischen Bevölkerung um das 10,5fache und in der Landbevölkerung um das 3,1fache zurück [128], und die Tuberkulose schien unter Kontrolle zu sein [31].

Die Schwierigkeiten bei der Umwandlung von den sozialistischen zu marktgesteuerten Wirtschaftssystemen mit den entsprechenden sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen und den Funktionseinbußen des öffentlichen Gesundheitswesens, einhergehend mit unzureichender medizinischer Versorgung und mangelhafter Tuberkulosekontrolle sowie durch Unruhen ausgelösten Migrationsbewegungen, führten in den 1990er Jahren zu einer erheblichen Verschlechterung der Tuberkulosesituation [68,50,78,85,86]. In den frühen 1990er Jahren kam es zu einem rapiden Rückgang des internen und externen Handels. Zwischen 1990 und 1998 sank das Bruttosozialprodukt um 41,3%, und das jährliche Bruttosozialprodukt pro Kopf lag 1997 bei 4.071 US\$. Die Anzahl der Berufstätigen ging um 14% zurück (1990: 75 Millionen, 1998: 64 Millionen), und die Arbeitslosenquote lag 1998 bei 11%. Durch diese Wirtschaftskrise blieben nur sehr wenig Mittel zur Armutsbekämpfung und zum Ausgleich sozialer Ungleichheiten. So gab die Regierung 1998 insgesamt 3,8% des Jahresbudgets für Public Health-Maßnahmen und 3,6% für Bildung aus [83]. Die Russische Föderation weist seit 1991 ein negatives Bevölkerungswachstum mit einer Abnahme der Geburtenzahl und einer Zunahme der Todesfälle, inklusive einer Zunahme der Kindermortalität, auf. Die Geburtenrate in der Russischen Föderation lag 1994 bei 14,8/1.000 Einwohner und die Sterblichkeit bei 14,0/1.000 Einwohner. Die durchschnittliche Lebenserwartung ist rückläufig und wurde z.B. in der Region Irkutsk 1994 auf 57 Jahre für Männer und auf 70 Jahre für Frauen geschätzt [15].

1994 wurden in der Russischen Föderation mehr als 1,4% der Bevölkerung mit aktiver oder inaktiver Tuberkulose geführt, davon 266.000 Personen mit aktiver und 1.753.000 Personen mit inaktiver Tuberkulose. Die Tuberkuloseinzidenz in der Russischen Föderation stieg bis auf 97/100.000 im Jahr 2000 mit 140.677 Fällen an (Deutschland 11/100.000; 9.064 Fälle), und im Jahr 2001 lag die Inzidenz bei 92/100.000 Einwohner mit 132.477 Fällen (Deutschland: 9,1/100.000; 7.539 Fälle) [78,86,123]. Die WHO schätzt die tatsächliche Inzidenz im Jahr 2001 in der Russi-

schen Föderation auf 134/100.000, was 193.000 Fällen entspräche [123]. Die Tabelle 1 zeigt die Anzahl neuer Tuberkulosefälle, die Inzidenz und die Mortalität in der Russischen Föderation von 1975 bis 2002.

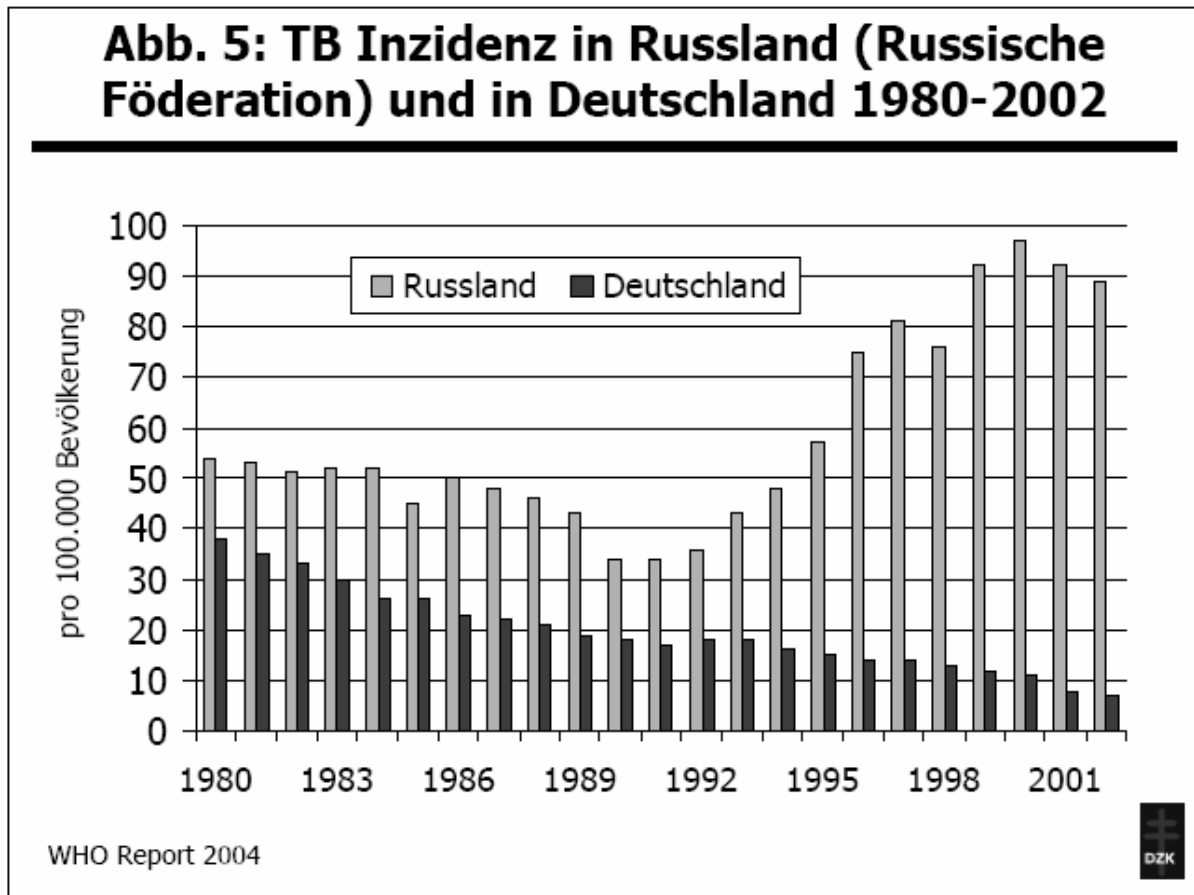
Tabelle 1

Tuberkulosefälle, Inzidenz und Mortalität pro 100.000 Einwohner
in der ehemaligen UdSSR bzw. in der Russischen Föderation 1975-2002

Jahr	Tuberkulosefälle	Inzidenz	Mortalität
1975	86.779	64,6	k.A.
1976	78.577	58,2	13,0*
1977	80.062	58,9	12,3*
1978	76.267	55,8	11,8*
1979	65.565	47,6	11,9*
1980	74.270	54	11,8*
1981	73.369	53	10,4*
1982	72.236	51	9,9*
1983	73.280	52	9,7*
1984	74.597	52	10,0*
1985	64.644	45	9,8*
1986	71.764	50	8,0*
1987	70.132	48	7,9*
1988	67.553	46	7,6*
1989	62.987	43	7,7*
1990	50.641	34	6,9*
1991	50.407	34	7,0*
1992	53.148	36	k.A.
1993	63.591	43	12,6§
1994	70.822	48	14,7\$
1995	84.980	57	15,4#
1996	111.075	75	17,7Ω
1997	119.123	81	k.A.
1998	110.935	76	k.A.
1999	134.360	92	20,0**
2000	140.677	97	20,0€
2001	132.477	92	20,0Φ
2002	128.873	89	23

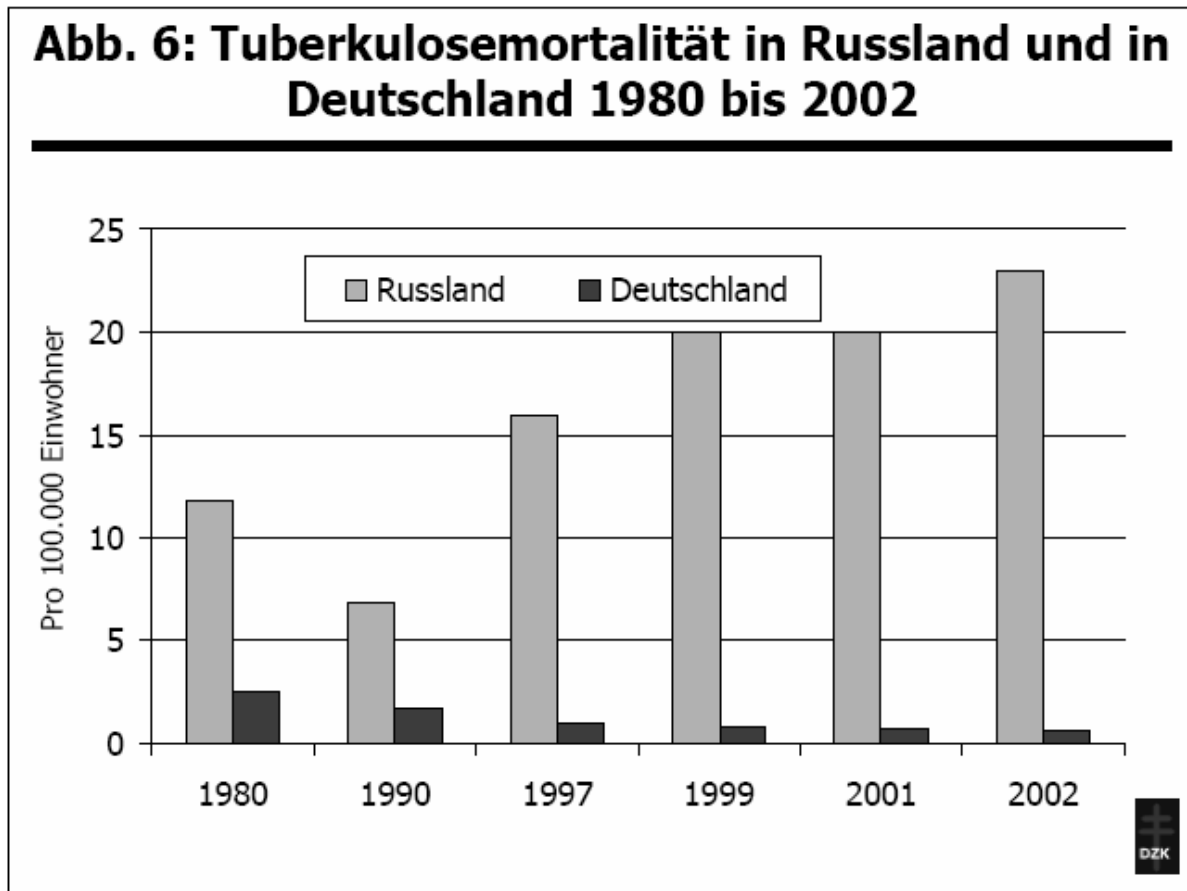
Anmerkung: k.A.: Keine Angaben; bis 1979 [110], ab 1980 [47,68,115,123,125]; *[68]; §[47]; \$[59]; #[41]; Ω[82]; **[65]; €[91]; Φ[32]

Die Abbildung 5 zeigt die Entwicklung der Tuberkuloseinzidenz in der Russischen Föderation im Vergleich zu Deutschland zwischen 1980 und 2002 [123].



Die Tuberkulose-Mortalität in der UdSSR bzw. der Russischen Föderation sank von 1980 (11,8/100.000) bis 1990 (6,9/100.000 Einwohner) (Deutschland 1990: 1,7/100.000 Einwohner), nahm aber seitdem ebenfalls zu und wies mit 20/100.000 Einwohner im Jahr 2001 bzw. 23/100.000 Einwohner im Jahr 2002 die höchste TB-Mortalität in Europa auf (Deutschland 2001: 0,73/100.000 Einwohner) (Abbildung 6) [11,65,125].

Abb. 6: Tuberkulosemortalität in Russland und in Deutschland 1980 bis 2002



Die Situation in den 1990er Jahren war gekennzeichnet durch zunehmende Verarmung und Obdachlosigkeit in der Bevölkerung sowie gekürzte Gesundheitsbudgets mit resultierenden Versorgungsproblemen bei Medikamenten und Laborbedarf, die letztendlich zu einem Niedergang von Großteilen der TB-Programme führten [65]. Auch deshalb wurden in vielen Regionen der Russischen Föderation nicht-standardisierte und inadäquate Therapieregime angewendet. Folge dieser insuffizienten Therapie war auch die Entstehung von resistenter und multiresistenter TB, wodurch die Tuberkulosesituation erheblich verschärft wird. Am gefürchtetsten ist die Multiresistenz (MDR-TB, d.h. Resistenz gegen mindestens Isoniazid und Rifampicin), da ihre Behandlung schwierig, langwierig und vor allem aufgrund der benötigten Zweitrangmedikamente sehr teuer ist [6,8,54,88,111]. Weltweit sind derzeit bis zu 50 Millionen Menschen mit multiresistenter Tuberkulose infiziert, und in der Russischen Föderation sind bereits bis zu 20% der Tuberkulosepatienten mit multiresistenten Erregern infiziert [65]. Lange Hospitalisierungszeiträume verursachen eine Überlas-

tung der Krankenhausbudgets. Ineffektive Tuberkulosekontrollprogramme, gekennzeichnet durch kostenintensive Maßnahmen bei der aktiven Fallfindung, wie beispielsweise Massen- (Röntgen) Reihenuntersuchungen, führen zu einer Verschwendung stark begrenzter Ressourcen. Eine alleinige radiologisch und klinisch orientierte Diagnostik und Verlaufskontrolle wird häufig einer bakteriologisch gestützten Untersuchung vorgezogen, und die zusätzlich fehlenden Qualitätssicherungssysteme im Laborbereich erschweren die Diagnostik und Therapie, insbesondere bei Resistenzen der Mykobakterien [59].

Der Anstieg der Tuberkuloseinzidenz in den Neuen Unabhängigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion (NUS) und in der Russischen Föderation hat nicht nur für die betroffenen Länder, sondern auch für Deutschland – aufgrund der geographischen Nähe und der Migrationsbewegungen (u.a. Aussiedler) – eine besondere Relevanz, was sich besonders anhand der Resistenzzahlen in Deutschland zeigen lässt [11,12,78].