

## **5. Diskussion**

### **5.1 Die Tuberkulosesituation in der Russischen Föderation und der Region Voronezh**

Die epidemiologische TB-Situation wird am besten durch das Risiko der TB-Infektion und die Inzidenz der Erkrankung erfasst. Theoretisch ist die Inzidenz der Infektion von allen Parametern am besten geeignet, da hierdurch das Ausmaß der Transmission in der Bevölkerung reflektiert wird. Da die Messung der Infektionsinzidenz bzw. –prävalenz nicht einfach durchzuführen ist, wird als Alternative die Abwandlung des Infektionsrisikos durch Ergebnisse von Tuberkulinteststudien verwendet. Durch die hohe Verbreitung der BCG-Impfung mit einhergehender Revakzination in der ehemaligen UdSSR wird aber die Bestimmung der Prävalenz der TB-Infektion durch Tuberkulinteststudien unmöglich gemacht. Deshalb bleiben Tuberkulosemeldungen, trotz aller Limitierungen aufgrund schlechter Fallfindung oder Untererfassung, die einzige angemessene Näherung für die jeweils aktuelle TB-Inzidenz [4,69,75].

Seit Beginn der vorliegenden Aufzeichnungen zur Tuberkulose in der Region Voronezh im Jahr 1980 ließ sich bis 1984 ein Anstieg der Inzidenz, ein Stagnieren der Prävalenz auf hohem Niveau und ein Rückgang der Mortalität feststellen (alle Formen der Tuberkulose). Bis 1991 nahmen die Tuberkuloseinzidenz und die Mortalität dann kontinuierlich ab, während der niedrigste Wert der Prävalenz 1992 erreicht wurde. Seitdem stiegen Inzidenz, Prävalenz und Mortalität deutlich an (Tabelle 5, 6), wobei regionale Unterschiede zwischen städtischen und ländlichen Gebieten auffallen. Der Anteil der Tuberkulosepatienten, die jünger als 40 Jahre waren, stieg 1995 bis auf 43,6% an, und lediglich 18,2% waren über 60 Jahre (Tabelle 12), was auf eine anhaltende Transmission der Tuberkulose in der Bevölkerung hindeutet. Der Inzidenzanstieg betraf insbesondere die pulmonalen Tuberkuloseformen bei den 20- bis 59jährigen. Auch bei der Landbevölkerung war der Anstieg der pulmonalen Tuberkulose in der Region Voronezh stärker ausgeprägt, was auf die besonders schlechte wirtschaftliche Lage, die schlechte medizinische Versorgung sowie das spätere Aufsuchen eines Arztes bei der Landbevölkerung zurückgeführt wurde (Tabellen 7, 8, 10, 11). Der Anteil Ersterkrankter mit offener Lungentuberkulose in der Region Voro-

nezh stieg von 15,7 (1991) über 20,4 (1993) bis auf 32,7/100.000 Einwohner (1995) an (Tabelle 11). Für das Jahr 1995 ist allerdings anzumerken, dass hier ein Rechenfehler vorliegen könnte – die erwartete Inzidenz entspricht 1995 ca. 30/100.000 Einwohner. Die klinischen Verläufe der Tuberkulose wurden zwischen 1991 und 1995 schwerwiegender, und eine deutliche Zunahme an Ersterkrankten mit destruktiven Tuberkuloseformen wurde beobachtet. Sowohl die Zahl der offenen Tuberkulosen als auch die radiologisch als destruktive Tuberkuloseformen (z.B. Kavernen) eingestuftten Fälle (Tabelle 10; insgesamt 58,9%; Stadt: 56,8%, Land: 62,3% der Ersterkrankten) nahmen zu und der Therapieerfolg sank. Die Mortalität lag 1980 bei 8,9/100.000, 1990 bei 5,5/100.000 und 1995 bei 10/100.000 Einwohner.

Der Anstieg von Inzidenz, Prävalenz und Mortalität in der Region Voronezh entsprach weitestgehend dem Anstieg in der Russischen Föderation. Die Inzidenz der bakteriologisch bestätigten pulmonalen Fälle (in der Russischen Föderation fand in Statistiken keine Unterscheidung zwischen kulturell und mikroskopisch positiv statt) nahm in der Russischen Föderation von 20/100.000 in den Jahren 1976 bis 1985 bis auf 14,4/100.000 im Jahr 1991 ab. Seitdem stieg diese über 20/100.000 (1994) auf 29/100.000 (1996-1998) an und wurde für 2001 mit 18/100.000 Einwohner angegeben [123]. Bereits für 1990 wurde in der Russischen Föderation ein vorwiegendes Auftreten der Tuberkulose bei den jüngeren Altersgruppen berichtet, und ca. 2/3 der neu aufgetretenen pulmonalen Sputum-positiven Tuberkulosefälle wurden bei jungen Erwachsenen festgestellt. 65,7% waren jünger als 49 Jahre [68], und 1993 wurden die höchsten Inzidenzen in den Altersgruppen der 20-39jährigen mit 55,5/100.000 und der 40-59jährigen mit 67,8/100.000 gefunden [15]. 1996 lag der Anteil der neu diagnostizierten Tuberkulosepatienten bei den 20-39jährigen bei 44,8% bzw. 80,6% im erwerbsfähigen Alter zwischen 20 und 59 Jahren [82]. Ein Anstieg destruktiver Tuberkuloseformen wurde auch aus anderen Regionen wie beispielsweise Irkutsk berichtet [15], und Khomenko beschrieb eine stärkere Ausprägung der bekannt gewordenen Tuberkulosefälle sowie einen Anstieg schwerwiegender Krankheitsverläufe (verkäsende Pneumonie, Miliartuberkulose, Meningitis) seit 1992 [41]. Wie in der Region Voronezh nahm die Tuberkulosemortalität in der gesamten Russischen Föderation in großem Ausmaß zu. Starben 1980 11,8/100.000 Einwohner in Russland

an Tuberkulose, so wurde nach einem Rückgang auf 6,9/100.000 (1990) ein Anstieg der Mortalität auf 23/100.000 (2002) beobachtet (Tabelle 1) [85,125]. Vergleichsweise sank die TB-Mortalität in Deutschland von 3,2/100.000 (1980) auf 0,73/100.000 Einwohner 2001 (Abb. 6) [11,78].

Der Tuberkuloseanstieg in den NUS hat seine wahrscheinlichste Erklärung in den politischen und ökonomischen Krisen der 1990er Jahre. Unterernährung und schlechte Lebensbedingungen traten in diesen Ländern, die ethnische Konflikte und Bürgerkriege bewältigen mussten, regelmäßig auf und haben die Reaktivierung von vorhandenen latenten Infektionen gefördert. Der Mangel an notwendigen antituberkulösen Medikamenten resultierte in inadäquater Behandlung, die wiederum zu einer erhöhten Tuberkulosemortalität und -prävalenz sowie einer Zunahme (multi)-resistenter Tuberkulosen geführt hat [65,68]. So kann das zunehmende Auftreten schwerer Tuberkuloseformen wie offener kavernöser Lungentuberkulosen zum Teil durch eine späte Erkennung aufgrund mangelhafter medizinischer Versorgung und fehlender Ressourcen sowie eine ineffektive Behandlung der Tuberkulose erklärt werden. Anhand der aufgeführten Daten, mit einem Anteil sputumpositiver Fälle von lediglich 20-35% der neuen Fälle, wird deutlich, dass der mikrobiologischen Diagnostik in der Russischen Föderation kein hoher Stellenwert beigemessen wurde und die bakteriologische Diagnostik oft unzureichend bleibt. Die Zunahme der Tuberkulose bei den jüngeren Altersgruppen deutet auf die Aktualität der Tuberkuloseproblematik hin, da es sich hier vorwiegend um Neuinfektionen und weniger um Reaktivierungen handeln dürfte. Die Tuberkulosemortalität sagt seit der Einführung der Chemotherapie weniger über das Ausmaß der Tuberkuloseproblematik als über die Behandlungsqualität [40] sowie über verspätete Diagnosestellung bzw. das Nichterkennen einer Tuberkulose aus [33,68]. Somit spiegelt der Anstieg der Mortalität späte Fallfindung und geringe Heilungschancen, oftmals bedingt durch den Mangel an Erstrangmedikamenten, wider [85]. Von der Regierung der Russischen Föderation wurden 1998 folgende Hauptgründe für den Tuberkuloseanstieg aufgeführt [82]:

- Mangel an adäquater Finanzierung der TB-Kontrollaktivitäten (1996 konnten nur ca. 30% der benötigten Medikamente und Lebensmittel finanziert werden),
- Verschlechterung der Lebensbedingungen der Bevölkerung,

- Mangelernährung und schlechte Qualität der Lebensmittel,
- Mangelndes Selbstvertrauen und Stresssituationen,
- Unterbrechung des Systems der Erholungseinrichtungen, die jährlich präventive Maßnahmen für die Bevölkerung in Sanatorien und Erholungsheimen bereitstellten,
- Auftreten neuer Risikogruppen wie Flüchtlinge, Obdachlose, „asoziale“ Gruppen,
- Unterbrechungen der Tuberkulosekontrollmaßnahmen,
- Verschlechterung des Materials und der technischen Ausstattung,
- Geringere Erfassung der Bevölkerung durch präventives Screening,
- Zerfall des Systems für Medikamentenbeschaffung und –verteilung und
- Rindertuberkulose (1996: 1.000 Problemfarmen mit 44.200 Tieren mit Tuberkulose; weitere 80.000 sind möglicherweise infiziert).

## 5.2 Probleme der Tuberkulosekontrolle

### Soziale Randgruppen

Die sozioökonomischen Probleme wie Armut, Obdachlosigkeit und Alkoholkrankheit, welche für die ansteigende Tuberkuloseinzidenz in der industrialisierten und der sich entwickelnden Welt von Bedeutung sind, zeigen in der Region Voronezh und in der gesamten Russischen Föderation dieselben Auswirkungen. Die wirtschaftliche und soziale Situation in der Region Voronezh hat sich analog zu der der Russischen Föderation in den 1990er Jahren rapide verschlechtert. Insbesondere Arbeitslosigkeit, Obdachlosigkeit, Unterernährung und Alkoholkrankheit haben stark zugenommen [65]. Da die Tuberkulose als Infektionskrankheit vor allem bei Personen auftritt, die sozial und ökonomisch benachteiligt sind, führen diese „Armutsparemeter“ einhergehend mit zunehmendem Alter und prädisponierenden Faktoren wie beispielsweise Diabetes mellitus, Tumorerkrankungen sowie HIV/AIDS zu einer erhöhten Erkrankungsrate in der betroffenen Population [54]. Entsprechend lag die Inzidenz in der Region Voronezh und der Russischen Föderation für bestimmte Risikogruppen erheblich höher. In Tabelle 17 erkennt man einen relativen Anstieg der Tuberkulose bei den sozial Schwachen von 31% (1991) auf 43,7% (1995). Zum Vergleich lag die In-

zidenz in der Russischen Föderation 1993 bei 42,9/100.000, innerhalb der Gruppe der Alkoholkranken aber bei 640/100.000, bei den Obdachlosen bei 530/100.000, bei den Gefängnisinsassen bei 820/100.000 und bei medizinischem Personal in Tuberkulosekrankenhäusern bei 295/100.000 [15]. In vielen Regionen der Russischen Föderation sind bis zu 50% der Patienten alkoholkrank und 20-30% der männlichen Krankenhauspatienten brechen die Therapie ab oder werden aufgrund von Alkoholmissbrauch entlassen. Diese Gruppe bildet einen Pool infektiöser Fälle und stellt somit eine ernsthafte Herausforderung für effektives Management dar [16].

### **Strukturen der Tuberkuloseeinrichtungen**

In der Region Voronezh standen 1996 insgesamt 1.700 Tuberkulosebetten zzgl. 1.095 Betten in Sanatorien zur Verfügung (Tabelle 4); für 1.725 Neuerkrankte und 5.085 TB-Patienten insgesamt. Somit entspricht die Bettenzahl in der Region Voronezh, wie auch in der Russischen Föderation (126.500 Betten inkl. Sanatorien [83], bzw. 83.000 Krankenhausbetten in 502 TB-Fürsorgen [65]), nahezu der Zahl neuer Patienten pro Jahr. Ziel des Tuberkulose-Services war es, alle neuen Tuberkulosefälle zu hospitalisieren, unabhängig von der Art der Erkrankung, Infektiosität oder dem sozialen Status [65]. Diese Vorgabe wurde dahingehend modifiziert, nur noch alle mikroskopisch bzw. kulturell positiven Fälle stationär zu behandeln [16].

Für die Tuberkulose als wichtige „Soziale Krankheit“ wurden die Finanzmittel vom Staat bereitgestellt. Während zu Zeiten der UdSSR in der Regel genügend Ressourcen für die TB-Kontrolle vorhanden waren, unabhängig davon, ob sie sinnvoll eingesetzt wurden, wurde Mitte der 1990er Jahre nur noch ungefähr 30% des benötigten Budgets abgedeckt. Während einerseits ein Mangel an Ressourcen aufgetreten ist, wurde andererseits (und wird immer noch) an den beschriebenen Überkapazitäten, Sanatorien, einer hohen Bettenzahl mit einhergehender hoher Rate stationärer Therapie und langen Liegezeiten festgehalten [56].

Das vertikal organisierte System der Gesundheitsfinanzierung in Russland mit jährlich fest einplanbarer Finanzierung bot keinerlei Anreiz, ein System der ambulanten Versorgung zu schaffen [16]. Lange Liegezeiten in Krankenhäusern und Sanatorien waren auch dadurch bedingt, dass die Finanzierung der TB-Einrichtungen anhand

der Bettbelegungsraten berechnet wurde [43]. Folgerichtig war eine ambulante Therapie Mitte der 1990er Jahre kaum verbreitet. Allerdings verweigerten Patienten zunehmend die Unterbringung im Krankenhaus, da dadurch große Einkommensverluste auftraten, die zu schwerem sozioökonomischen Schaden der betroffenen Familie führten. Dieses ist ein entscheidender Ansatzpunkt für die Stärkung ambulanter Dienste. Ein flexibles System kombinierter stationärer Betreuung, Polikliniken und eines weitläufigen ambulanten Sektors, bietet klare Vorteile. Darin würden der Gebiets-Epidemiologe, der Phthisiater und der Bakteriologe mit einem Team von Krankenschwestern als Tuberkulosekontrollteam zusammenarbeiten und die Behandlung direkt überwachen [16]. Mittlerweile wurde das Einsparpotential durch Verkürzung der Krankenhausliegezeiten in der Russischen Föderation erkannt, so dass seit 1998 eine Umorientierung auf möglichst ambulante Behandlung erfolgen sollte [82]. Allerdings ist die Umsetzung dieses Gesetzes nicht ohne weiteres erfolgt, da die Finanzierung der Tuberkuloseeinrichtungen nach wie vor an die Bettenbelegungszahlen gekoppelt ist. Insbesondere in der Peripherie dauert es oft auch sehr lange, bis Anordnungen aus Moskau umgesetzt werden.

Ein weiteres Problem ist die Trennung der Tuberkuloseeinrichtungen und der allgemeinen medizinischen Einrichtungen. Der Tuberkulose wird von den Allgemeinmedizinern nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt, was zu verzögerter Diagnosestellung und Therapie sowie, daraus resultierend, dem regelmäßigen Auftreten von Fällen mit fortgeschrittenem Krankheitsbild führt (Tabelle 10) [41]. Hier sind eine engere Verzahnung der Tuberkuloseeinrichtungen und der allgemeinen Gesundheitseinrichtungen sowie ggf. verstärkte Ausbildungsmaßnahmen zu fordern.

### **Mangelnder Medikamentennachschub**

Die sich verschlechternde wirtschaftliche Lage in den 1990er Jahren führte auch zu einer Unterfinanzierung der medizinischen Einrichtungen der Region Voronezh und dadurch bedingt zu einer Unterbrechung der Versorgung mit Antituberkulotika, was 1996 und auch 1998 ein großes Problem darstellte. Besonders betroffen waren die ländlichen Regionen, in denen aufgrund mangelnder Infrastruktur eine medizinische Versorgung häufig nicht gewährleistet war. Theoretisch sollten zwar alle Medikamente erhältlich sein, aber die finanzielle Ausstattung der Tuberkuloseheilstätten war un-

genügend. Deshalb kam es regelmäßig zu Engpässen bei der Verfügbarkeit von Antituberkulotika. Obwohl die Tuberkulosebehandlung kostenfrei sein sollte und es ist von äußerster Wichtigkeit ist, dass Erstrangmedikamente in adäquater Menge und Qualität zur Verfügung stehen [47], konnte dieses nicht gewährleistet werden. Viele Patienten konnten eine antituberkulotische Behandlung nicht bezahlen, was wiederum zu einer unzureichenden Therapie und durch ungewollte Monotherapie zur weiteren Entstehung resistenter Stämme führte. In der Region Voronezh wurden keine Antituberkulotika hergestellt; diese wurden aus verschiedenen Quellen gegen Vorkasse (z.B. INH bei der Firma Akrichin in Moskau) gekauft, wobei vor allem Isoniazid und Streptomycin in der Russischen Föderation hergestellt wurden. Medikamentenengpässe traten auch in anderen Regionen der Russischen Föderation regelmäßig auf, und aufgrund der sehr geringen Kaufkraft des Rubels war der Import teuer und meist nicht finanzierbar [43,47].

### **5.3 Probleme Tuberkulosesurveillance**

#### **Epidemiologische Begriffe und Behandlungserfolg nicht gemäß internationalen Standards**

In der Russischen Föderation besteht eine Meldepflicht für alle Tuberkuloseerkrankungsfälle. Das seit Jahrzehnten etablierte nationale TB Surveillancesystem erfasst äußerst detaillierte Daten auf einer Vielzahl von Meldeformularen, was in der praktischen Umsetzung einer Routinesurveillance zu Schwierigkeiten führt und keinen direkten Vergleich mit westlichen Daten ermöglicht. Hier sollte überlegt werden, wie viele der erhobenen Daten klinisch oder epidemiologisch relevant sind [15].

Das DGR und die Kriterien radiologischer Besserung, welche in der Russischen Föderation die Grundlagen der Heilungsrate bilden, erschweren internationale Vergleiche des Behandlungserfolges. So stellen die in Tabelle 9 aufgeführte „Heilungsrate“ und Rate an „Abzillierung“ eine Dokumentation des langjährigen Verlaufs der Tuberkuloseerkrankung dar und können nicht zur Beurteilung des Therapieerfolgs nach internationalen Kriterien herangezogen werden. Deshalb wurde in der Russischen Föderation als Kriterium für eine erfolgreiche Behandlung primär die Sputumkonversionsrate und der Kavernenverschluss (radiologisch) herangezogen. In der Region

Voronezh wurde ein Kavernenverschluss 1995 in 65,6% der Fälle erreicht und eine Sputumkonversionsrate von 77% beschrieben (Tabelle 9). Als Begründung für die geringe Behandlungseffektivität bei an Lungentuberkulose Erkrankten wird die hohe Zahl der multimorbiden Rentner und Invaliden unter den Ersterkrankten mit fortgeschrittenen Tuberkuloseformen angeführt. Im Vergleich dazu lag die durchschnittliche Sputumkonversionsrate in der Russischen Föderation 1993 bei ungefähr 84%. Aus dem WHO-Pilotprojekt in Ivanovo Oblast vorliegende Daten geben die Sputumkonversionsrate der Neuerkrankten am Ende der intensiven Behandlungsphase mit 77,4% und die der Rückfälle mit 60% an. Ein Kavernenverschluss konnte zu diesem Zeitpunkt bei den Neuerkrankten in 41,7% und bei den Rückfällen in 25% der Fälle beobachtet werden. In Sibirien wurde in den späten 1970er Jahren ein Kavernenverschluss in 80-90% der Fälle berichtet, der bis auf 60-70% (Mitte der 1990er Jahre) zurückging [15,16].

Die WHO definiert als Indikator für TB-Kontrollprogramme eine Behandlungserfolgsrate von 85%. Der offizielle Therapieerfolg für die Russische Föderation wurde von der WHO im Jahr 2000 mit 68% angegeben und liegt somit weit unter der Zielgröße der WHO. Die hohen Sterberaten (6%) wurden verspäteter Diagnose und fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zugeschrieben, die große Zahl an Therapieversagern (13%) wird durch die enorme MDR-TB-Rate erklärt, und die hohen Therapieabbruchzahlen (9%) werden auf die sozialen und ökonomischen Probleme wie Alkoholkrankheit, Obdachlosigkeit und Arbeitslosigkeit zurückgeführt [123]. Insbesondere in den Risikogruppen der Alkoholkranken, Obdachlosen, ehemaligen Gefängnisinsassen und auch anderen sozial Benachteiligten liegt auch die Therapieadhärenz niedriger als in der Allgemeinbevölkerung [16]. Der Therapieerfolg ist aber auch abhängig von der jeweiligen Resistenzlage; mit zunehmender Resistenz sinkt der Behandlungserfolg und die Sterblichkeit nimmt zu. Wesentlich für die Therapieadhärenz ist neben dem Glauben an die Heilbarkeit auch die Reduzierung des sozialen Stigmas der Tuberkulose sowie die Steigerung der Patientenmotivation, beispielsweise durch finanzielle Anreize und/oder zusätzliche Nahrungsmittel [16].

### Komplexes Klassifikationssystem (Dispensary Group Register [DGR]) mit überschätzter Prävalenz

Fast alle Tuberkuloseerkrankungen werden von der zentralen Tuberkulosefürsorge überprüft und bestätigt. Die Tuberkuloseklassifikation der Russischen Föderation (DGR) erscheint nach westlichen Maßstäben unübersichtlich, nicht klar gegliedert und ist nicht direkt mit international üblichen Einteilungen der Tuberkulose vergleichbar. Die komplexe nationale DGR-Klassifikation der Tuberkulose für Erwachsene und Kinder führte dazu, dass Patienten für mindestens drei bis vier Jahre im Register enthalten sind, was eine artifiziell hohe Prävalenz bedingte. Die Tabelle 27 stellt die WHO-Klassifikation mit den in der Russischen Föderation verwendeten Einteilungen gegenüber.

**Tabelle 27**

Vergleich der DGR Klassifikation mit der WHO Klassifikation bzw. der adaptierten Klassifikation der Russischen Föderation [124]

<b>WHO-Klassifikation</b>	<b>Adaptierte Russische Klassifikation</b>	<b>DGR-Klassifikation</b>
Neuer Fall	Neu diagnostizierter Fall	Neu registrierter Fall ohne Vorbehandlung
	Rückfall	Registrierter Fall, ohne Vorbehandlung oder mit Vorbehandlung kürzer als ein Monat
Rückfall		Vorbehandlung und Heilung bei ausreichendem Follow-up und Zuordnung zu den DGR-Gruppen III, VIIa, Vc oder Vd, oder aus dem Register gestrichen.
		Exazerbation
Transfer in	Transfer in	Transfer in aus anderer Region mit ausreichender Dokumentation
Therapieunterbrecher	Patient mit aktiver TB (ohne weitere Spezifizierung)	Therapieunterbrecher
Therapieversager	Ineffektive Behandlung	Therapieversager
Chronischer Fall	Chronischer Fall	Versagen der erneuten Behandlung (re-treatment regimen)
Andere	Andere	Andere

Anhand der Einteilung wird deutlich, dass eine weitergehende Angleichung an die international gebräuchliche Nomenklatur [60,75,76] sinnvoll wäre, um eine gute Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu erzielen. Unterschiede zeigen sich auch bei der Einteilung der Tuberkuloseformen, die einen direkten Vergleich der Daten erschwert. Die Tabelle 28 zeigt die Gegenüberstellung nach russischer und WHO-Nomenklatur.

**Tabelle 28**

Unterschiede der TB-Klassifikation [124]:

<b>Allgemeine Definition</b>	<b>WHO-Klassifikation</b>	<b>Russische Klassifikation</b>
Lungen-TB	Lungen-TB	Lungen-TB*
TB des oberen Respirationstrakts und Bronchus-TB	Lungen-TB (WHO-Europa) Extrapulmonale TB (WHO)	TB des Respirationstrakts ohne Spezifizierung von Lungen-TB (extrapulmonale TB des Respirationstrakts)*
Andere TB-Formen des Respirationstrakts (Pleura, intrathorakale Lymphknoten)	Extrapulmonale TB**	Extrapulmonale TB**
Nicht-respiratorische TB		

\* *Klinische und radiologische Formen von Lungen-TB werden in der Russischen Föderation ggf. zusätzlich spezifiziert*

\*\* *Betroffenes Organ wird zusätzlich spezifiziert*

### **Untererfassung aufgrund getrennter Meldesysteme**

Das Vorhandensein von zwei Parallelsystemen von Tuberkulosefürsorgen führte dazu, dass die SES/Tuberkulosefürsorge-Epidemiologen bis Mitte der 1990er Jahre keine Daten der regionalen Handelsgesellschaften, Militär- oder Gefängniseinrichtungen erhielten. Dadurch wurden die nationalen Daten zu niedrig angegeben, was bei internationalen Vergleichen eine Unterschätzung der Tuberkulose bedeutete. Bereits 1996 forderten Drobniowski et al, dass Epidemiologen und Mikrobiologen einen gemeinsamen Bericht erstellen sollten, der die Tuberkuloseepidemiologie der gesamten Region zusammenfasst. Zahlen der Gefängnisse, der Eisenbahn, des Militärs, der Handelsgesellschaften und anderer Parallelsysteme sollten darin enthalten sein [15].

### **Regionale Untererfassung aufgrund unterschiedlicher „Screening Coverage“**

Die teilweise erheblichen regionalen Unterschiede in der Region Voronezh lassen sich auf die unterschiedliche Zusammensetzung der Bevölkerung in den verschiedenen Bezirken der Region zurückführen (ländlich, städtisch). Darüber hinaus spielt auch die geringe Bevölkerungszahl einiger Bezirke eine Rolle, wodurch bereits kleine absolute Veränderungen Inzidenzsprünge verursachen können. Allerdings deuten diese Unterschiede der Inzidenz und Prävalenz möglicherweise auch auf Unsicherheiten bei der Erfassung epidemiologischer Daten in dem Gebiet Voronezh hin. So war die Diagnostik und Weiterverfolgung bei ländlichen TB-Fällen, Ex-Gefängnisinsassen und bei Patienten aus sozialen Randgruppen nicht immer gewährleistet [15].

Seit der Zusammenstellung der Daten der Region Voronezh wurde das Surveillance-system in der Russischen Föderation überarbeitet, so dass es heute zumindest teilweise den Ansprüchen der WHO und von EuroTB genügt und internationale Vergleiche ermöglicht. Die Form 89, die Form 8 und die Form 33 wurden zunächst für die Regionen modifiziert, in denen WHO-Pilotprojekte durchgeführt werden. Zusätzliche Angaben zu pulmonal/extrapulmonalen Klassifikationen nach WHO-Kriterien werden aufgeführt, und es wird zwischen Ergebnissen von Sputumausstrichmikroskopie, Kultur (zuvor wurde beides zusammen als bakteriologisch positiv bezeichnet) und Röntgenthoraxuntersuchungen unterschieden. Weitere Zusatzinformationen werden für nationale Analysen gesammelt. Darüber hinaus werden in den WHO-Pilotregionen Daten zu Medikamentenresistenzen erhoben. Außerdem wird eine Behandlungskarte für Patienten verwendet, die folgende Informationen enthält: Basisinformationen; Lokalisation; Erkrankungskategorie (Vorerkrankung); Behandlungskategorie; Ergebnis von Sputumausstrichmikroskopie, Kultur, Röntgenthoraxuntersuchung; eingenommene Medikamente; Behandlungsergebnis [124].

## **5.4 Diagnostik**

### **Mikrobiologie**

Der Fluoreszenzmikroskopie (Fluoreszenzfärbungen konzentrierter sterilisierter Sputumproben) wird in der Region Voronezh ein großer Stellenwert beigemessen,

und bei bis zu 8,7% der fluoreszenzmikroskopisch untersuchten Patienten wurden säurefeste Stäbchen nachgewiesen (1995). Auch wenn dieser Anteil höher lag als bei den nativ mikroskopisch untersuchten Patienten mit 5,1% (1993), so war die Ausbeute doch gering (vergleichsweise lag der labordiagnostisch gesicherte Anteil [positive Kultur und/oder Mikroskopie] in Deutschland 2001 bei 61,4% [78]). 1996 gab es in der Region Voronezh keine standardisierte Resistenztestung, kein externes Qualitätssicherungsprogramm sowie einen Mangel an Nährböden und Kulturmedien. Aufgrund von Transportproblemen und langen Transportwegen trafen viele Proben erst nach Tagen zur Untersuchung im Labor ein und waren dann häufig unbrauchbar.

Die Ausrichtung der Therapie und Heilung nach rein klinischen und radiologischen Kriterien führte dazu, dass die Rolle der Mikrobiologie bei der Diagnostik weit hinter der der Radiologie zurückblieb. In den 1990er Jahren nahm die Zahl bakteriologischer Untersuchungen in der Russischen Föderation zwar zu, diese erfolgten jedoch überwiegend nicht standardisiert und ohne externe Kontrolle durch ein nationales oder gar supranationales Referenzlabor. Nicht alle diagnostischen Zentren hatten einen zeitnahen Zugang zu Laboruntersuchungen, und während das Sputum einiger Patienten zehn- bis zwölfmal pro Jahr untersucht wurde, wurde das Sputum anderer Patienten überhaupt nicht untersucht [80].

Wesentlich sind neben einem zuverlässigen Transportsystem die dezentrale Durchführung der Sputummikroskopie sowie vor allem eine zentrale kulturelle Anzüchtung inklusive Resistenztestung. Hierdurch können infektiöse Patienten mit offener Lungentuberkulose zeitnah diagnostiziert, isoliert und bei Vorliegen der Resistenztestergebnisse auch entsprechend des Resistenzmusters (besonders wichtig in Regionen mit hohen Resistenzraten) therapiert werden (wenn ausreichend Medikamente zur Verfügung stehen). Bereits 1996 forderten Drobniowski et al, dass bakteriologische Heilungsraten zusammen mit dem von den Phthisiatern bevorzugten radiologischen Kavernenverschluss alle zwei, vier und sechs Monate untersucht werden und Sensibilitätstestungen für INH und RMP routinemäßig für alle Patienten eingeführt werden sollten [15]. Zur Sicherstellung der Qualität der Proben und der Untersuchungen müssen regelmäßige Vergleiche mit einem nationalen bzw. internationalen Referenz-

labor stattfinden. Eine Verkürzung der Transportzeiten der Patientenproben von der Peripherie zum Zentrallabor sollte durch die Bereitstellung ausreichender Finanzmittel für Benzin und Transportmittel sichergestellt werden.

Die Durchführung der Fluoreszenzmikroskopie in intermediären Laboratorien (d.h. in größeren Städten oder Krankenhäusern angesiedelt) wie in der Region Voronezh, deren Aufgabe es auch ist, periphere Laboratorien zu beaufsichtigen und das Personal aus- und weiterzubilden, ist zweifelhaft. Fluoreszenzmikroskope wurden in der Russischen Föderation zwar gerne gefordert [65] (und waren in der Region Voronezh vorhanden), machten aber nur wenig Sinn in Hinblick auf Folgekosten und den diagnostischen Zugewinn. Neben erhöhten Anschaffungs- und Unterhaltungskosten der Fluoreszenzmikroskope müssen für deren Anwendung auch räumliche Voraussetzungen erfüllt sein, und das Personal benötigt eine spezielle Schulung, sowie entsprechende Erfahrung. Hingegen betont eine Studie aus Kenia [44] die höhere Sensitivität der Fluoreszenzmikroskopie und kommt zu dem Schluss, dass diese in Kenia auch kosteneffektiver sei als die klassische Mikroskopie mit Ziehl-Neelsen. Allerdings ist insbesondere der Kostenansatz nicht auf die Verhältnisse der Russischen Föderation übertragbar und berücksichtigt keine Ausbildungskosten, wohl aber Patientenkosten wie Einkommensverluste, Reisekosten etc. Zusammenfassend ist festzustellen, dass im Rahmen limitierter Ressourcen zunächst vor allem auf einfache binokulare Mikroskope zurückgegriffen und eine suffiziente Therapie sichergestellt werden sollte.

Bezüglich des Aufbaus eines effizienten Laborsystems können die Empfehlungen der WHO als Leitlinie dienen, in denen die Fluoreszenzmikroskopie nicht vorgesehen ist: Effektiver und effizienter Sputumdiagnostik kommt eine besondere Bedeutung zu. Hier können durch gezielte Trainingsmaßnahmen mit kontinuierlichem Monitoring der Leistungen Ressourcen im Bereich der weiterführenden Diagnostik eingespart werden. Die Tuberkulosedagnostik basiert auf bakteriologischem Nachweis. Die Frühdiagnostik geschieht durch mikroskopischen Erregernachweis im Sputum, welcher durch kulturellen Nachweis gesichert wird. Eine Sensibilitätstestung sollte standardisiert durchgeführt werden. Basislaboratorien (Level I) in TB-Dispensarien führen lediglich Sputumuntersuchungen durch. Diese sollten befähigt sein, einfache mikro-

skopische Sputumuntersuchungen mit Ziehl-Neelsen Färbung aus nicht konzentrierten Proben durchzuführen. Intermediäre Laboratorien (Level II) sind befähigt zu mikroskopischen Sputumuntersuchungen, kulturellem Nachweis und Isolation der einzelnen Mykobakterienstämme. Das Nationale Referenzlabor (NRL) (Level III) für Tuberkulose ist in der Regel am Zentrum für TB und Lungenkrankheiten angesiedelt. Zusätzlich zu den Routineuntersuchungen können Sensibilitätstestungen aller vier Erstrangmedikamente durchgeführt werden, auf Anfrage ebenso der Zweitrangmedikamente. Das NRL ist verantwortlich für die Qualitätskontrolle der übrigen Laboratorien und sollte Mitglied eines supranationalen Netzwerks für Qualitätskontrolle sein. Ein entsprechendes Trainingsprogramm für periphere Laborkräfte mit speziellem Focus auf Sputumdiagnostik, Dekontamination und Dokumentation soll vom NRL aufgestellt werden [112,112,114].

## **5.5 Resistenzentwicklung und MDR-TB**

Resistenzen gegen Erstrangmedikamente waren in der Region Voronezh 1996 weit verbreitet (S: 39%; H: 19%; R: 8%). Insbesondere im Therapieverlauf konnte bereits 1994 ein Anstieg der Resistenzraten bei Isoniazid (von 10% auf 31,4%) und Streptomycin (von 32,8% auf 39,8%) beobachtet werden. Betrachtet man die für 1996 angegebene kombinierte MDR-TB Rate von 15% für die Region Voronezh, so wird klar, dass diese Region der Russischen Föderation bereits damals ein „Hot Spot“ für MDR-TB (Rate >3%) war, auch wenn die MDR-TB Rate bei neuen Fällen maximal bei 8% lag (RMP-Resistenz 8%).

Hohe Resistenzraten wurden auch aus Tomsk und Ivanovo Oblast berichtet. In Tomsk Oblast fand sich 1996 eine initiale Medikamentenresistenz bei mindestens 27% und eine MDR-TB bei mindestens 3,9% der neuen kulturpositiven Tuberkulosefälle [33]. 1998/1999 wurde die primäre Medikamentenresistenz (d.h. Resistenz bei nicht vorbehandelten Patienten) mit 29% angegeben [116]. Aus dem WHO-Pilotprojekt in Ivanovo Oblast (300 km östlich von Moskau) wurde 1996 eine primäre Medikamentenresistenz von 17% berichtet. Davon waren 69,6% gegen ein Medikament resistent, 26,1% gegen zwei und 4,3% gegen drei Medikamente [39,40]. 1998 wurde eine primäre Medikamentenresistenz von 32,4% berichtet [116].

Auch nach aktuellen Erhebungen der WHO und der IUATLD finden sich die weltweit höchsten MDR-Raten in den NUS. Bei nicht vorbehandelten Patienten trat eine MDR-TB in Kasachstan und Israel (hier fast ausschließlich Einwanderer aus den NUS) mit 14,2%, in Tomsk Oblast (Russische Föderation) mit 13,7% sowie in Usbekistan (13,2%) und Estland (12,2%) am häufigsten auf. Die kombinierten Multiresistenzraten (d.h. vorbehandelter und nicht vorbehandelter Patienten) lagen in Usbekistan (26,8%), Kasachstan (24,7%), Litauen (21,8%), Estland (19,5%) und Tomsk Oblast (Russische Föderation, 19,0%) am höchsten [126]. Die Lage wird zudem durch die steigende Zahl HIV/TB-koinfizierter Patienten kompliziert [65,74].

Die wenigen verfügbaren Angaben zur Medikamentenresistenz in der Region Voronezh zeigen einen großen Anteil resistenter Tuberkulosestämmen, vergleichbar mit anderen Gebieten der Russischen Föderation und der NUS. Verantwortlich für diese Entwicklung ist in erster Linie eine inadäquate Tuberkulosetherapie bedingt durch medizinische und Public Health-Versäumnisse. Hier sind mangelnde Verfügbarkeit und qualitativ minderwertige Antituberkulotika sowie der nicht ausreichende Einsatz einer kombinierten Chemotherapie und die gelegentliche Bevorzugung einer Monotherapie zu nennen. In diesem Zusammenhang spielen fehlende Krankheitseinsicht und mangelnde Therapieadhärenz des Patienten, aber auch unzureichendes Patientenmonitoring und „Case Management“ in unzureichend geführten nationalen TB-Kontrollprogrammen, eine entscheidende Rolle. Unkontrollierte Verteilung von Medikamenten und eine unterbrochene Medikamentenversorgung führen zur unsachgemäßen Anwendung und damit zur Zunahme von Resistenzen [18,19,48,51,53,54,64,71,85]. Für die Region Voronezh liegen die wesentlichen Gründe in der inkonsequenten Therapie, den häufigen Therapieumstellungen, mangelnder Therapieadhärenz der Patienten und vor allem in den Engpässen bei der Medikamentenverfügbarkeit. Ein zusätzlicher Faktor ist die regelmäßig durchgeführte präventive Chemotherapie mit INH, die zur Zunahme von Resistenzen gegen INH geführt haben könnte (vgl. 5.8).

Der Anstieg der Resistenzen macht auch vor den Industrienationen nicht halt und hat für Deutschland aufgrund der geographischen Nähe besondere Relevanz. Dieses verdeutlichen auch die Zahlen der Studie des Deutschen Zentralkomitees zur Be-

kämpfung der Tuberkulose (DZK): In den Jahren 1997 bis 2000 bestand bei 9,6% der Tuberkulosen in Deutschland eine Resistenz gegenüber einem Antituberkulotikum erster Wahl (HRZES) und bei 1,4% eine Multiresistenz. Hingegen fanden sich die höchsten Resistenzraten gegenüber jeglichen Erstrangmedikamenten (HRZES) mit 31,5% und Multiresistenz mit 9,9% bei den in den NUS Geborenen [12,26].

## **5.6 Therapie**

### **Chemotherapie**

Tuberkulosespezialisten in der Russischen Föderation durften ihre eigenen Tuberkulose-Behandlungsrichtlinien und -schemata entwickeln, und die Medikamentenkombination wurde während der Behandlung regelmäßig verändert. Nicht-standardisierte und inadäquate Therapieregime, oft auch verbunden mit mangelnden Isolierungsmaßnahmen sowie unnötigen und langen Krankenhausaufenthalten, kamen zum Einsatz [56,85]. Dieses Vorgehen negierte standardisierte Behandlungsrichtlinien und förderte den individualisierten Behandlungsansatz, der sich an der Einstufung in der DGR-Klassifikation orientierte.

Seit 1998 orientierte sich die medikamentöse Tuberkulosebehandlung an WHO-Richtlinien und Neuerkrankte sollten mit einer Vierfachtherapie, bestehend aus Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol oder Streptomycin, behandelt werden (Tabelle 29). Das initiale Behandlungsschema der Neuerkrankten war 2HRZE/S und für die Rückfälle 2HRZES+1HRZE. Alle neu erkannten Patienten wurden während der initialen Behandlungsphase stationär behandelt, um eine direkte Supervision zu gewährleisten. Während der anschließenden Behandlungsphase erfolgte die Medikamenteneinnahme täglich oder intermittierend. Bei allen Patienten wurden nach dem Ende der initialen Phase, nach fünf Monaten sowie am Ende der Behandlung Sputumausstriche, Kulturen und eine Röntgenaufnahme des Thorax durchgeführt. Eine begleitende Therapie mit Multivitaminen wurde regelmäßig durchgeführt.

Tabelle 29

Behandlungsrichtlinien der Tuberkulose in der Region Voronezh von 1998

Tuberkulosegruppe		Initialphase			Kontinuitätsphase		
		Medika- ment	Dauer (Mona- te)	Behand- lungs- tage	Medika- ment	Dauer (Mona- te)	Behand- lungs- tage
I.	Neuerkrankung Lungen-TB, BK+	2HRZE	2	60	4HR	4	120
	Schwerer Fall Lun- gen-TB, BK-	2HRZS	2	60	4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	4	48
	Schwerer Fall extrapulmonale TB	2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	2	24	6HE	6	180
II.	Nicht effektive Erst- behandlung Lungen-TB (BK+) oder Rezidiv	2HRZES und 1HRZE	2 und 1	90	5HRE oder 5H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	5	150 oder 60
	Andere Fälle der wiederholten Behandlung	3H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	3	36	5H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	5	60
III.	Limitierte Formen Lungen-TB, BK-	2HRZ	2	60	6HE	6	180
	Limitierte Formen extrapulmonale TB	2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub>	2	24	6H <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	6	72
	Chronische TB, MDR-TB	3AZPEO	3	90	5PZEO	5	150

BK+ (Bakterium Koch): Sputum positiv ohne Unterscheidung zwischen Mikroskopie und Kultur.

Bei beispielsweise H<sub>3</sub>R<sub>3</sub> bedeutet die drei, eine Medikamenteneinnahme dreimal wöchentlich.

H= Isoniazid (INH), R= Rifampicin (RMP), Z= Pyrazinamid (PZA), S= Streptomycin (SM), E= Etham-  
butol (EMB), A= Amikacin, P= Protionamid (PTH), O= Ofloxacin

Das 1996 in der Region Voronezh bei neu diagnostizierten Patienten verwendete Therapieschema (Tabelle 21) und auch die Behandlungsrichtlinien von 1998 (Tabelle 29), welche sich an internationale Empfehlungen anlehnen, sind angesichts der Resistenzsituation als nicht ausreichend zu betrachten. Aufgrund der hohen Resistenzraten gegenüber Streptomycin und Isoniazid ist bei der verwendeten Dreifach-Therapie (HRS), bzw. seit 1998 meist Vierfach-Therapie (HRZS), davon auszugehen, dass durch unzureichende Therapie zusätzliche (Multi-)Resistenzen entstehen.

In Regionen mit hohen Resistenzraten, wie der Region Voronezh, oder Herkunft aus solchen Regionen, sollten Patienten bis zum Eintreffen der Resistenzergebnisse mit fünf Antituberkulotika behandelt werden [6,34,53,61]. Aufgrund der Gefahr einer Monotherapie und dadurch weiter geförderter Resistenzentstehung sollte ein einzelnes Medikament prinzipiell nicht zu einem versagenden Therapieschema hinzugefügt werden [53]. Die Therapie von multi- und polyresistenten (Resistenz gegen zwei oder mehr Erstrangmedikamente) Tuberkulosen ist kompliziert und langwierig. Hier kommen Zweitrangmedikamente, die nebenwirkungsreich und teuer, dabei aber weniger effektiv, sind, zum Einsatz. Die Therapie multiresistenter Patienten kann ohne weiteres die kostenintensivste Komponente eines TB-Kontrollprogramms darstellen [1,10,54,105] und dauert mindestens 18-24 Monate. Sie sollte nur von Zentren mit entsprechender Erfahrung, möglichst direkt überwacht durchgeführt werden [34,53,89]. Bisher gibt es keine ausreichenden Studien zur Therapie der MDR-TB, die anhand des Therapieerfolges die Anwendung standardisierter Behandlungsrichtlinien erlauben würden. Die WHO hat 2003 neue Richtlinien zur Therapie resistenter Tuberkulosen veröffentlicht [122].

Noch 2000 beschrieb Perelman, dass eine individualisierte Therapie in Abhängigkeit von der Resistenz, der Pharmakokinetik der Medikamente, Medikamentenverträglichkeit und Besonderheiten der TB bzw. von Begleiterkrankungen durchgeführt wird [65]. Demgegenüber unterstützte das 1995 begonnene WHO-TB-Kontrollprojekt in Ivanovo Oblast (Russische Föderation) erfolgreich eine kürzere Dauer der Chemotherapie, bei vergleichbarer Effektivität, aber Verringerung von Multiresistenzen und Therapievereinfachung durch die direkt überwachte Therapie (DOT). Alle neuerkannten Patienten wurden während der initialen Behandlungsphase stationär behandelt, um eine direkte Supervision zu gewährleisten. Das initiale Schema der Behandlung der Neuerkrankten war 2HRZS/E, bzw. 2HRZSE/1HRZE für Rückfälle. Die anschließende Phase der Behandlung wurde ambulant (täglich oder intermittierend) durchgeführt. Die Patienten wurden entweder in eine Klinik oder zum Feldscher überwiesen, wo sie ihre Medikamente erhielten. Nur die Patienten aus entlegenen Gebieten führen mit der Behandlung ohne Supervision fort und begaben sich monatlich in eine Klinik, um die Medikamente für vier Wochen zu erhalten. Bei allen Patienten wurde

nach dem Ende der initialen Phase, nach fünf Monaten sowie am Ende der Behandlung Sputumausstrichuntersuchungen, Kulturen und eine Röntgenaufnahme des Thorax durchgeführt [40,47]. Bei den ersten Patientenkohorten betrug die Sputumkonversionsrate am Ende der intensiven Behandlungsphase bei neuen Fällen 77,4% und bei Rückfällen 60%. Dieses „vereinfachte“ Therapieschema zeigte somit, dass bei Anwendung der WHO-Strategie (DOTS) auch in der Russischen Föderation gute Behandlungsergebnisse zu erzielen waren [40].

1995 hat das russische Gesundheitsministerium verschiedene Therapieoptionen für die ambulante Phase der Chemotherapie empfohlen, die bei der bestehenden Resistenzsituation jedoch nicht ausreichen. Als Hauptstrategie wurde die intermittierende Therapie zweimal wöchentlich unter direkter Supervision durch medizinisches Personal genannt. Hingegen sollten Patienten, die in der Nähe von Gesundheitseinrichtungen leben, die Medikamente täglich unter Aufsicht einnehmen. Sollten Patienten zu weit entfernt leben, so sollen sie die erhaltenen Medikamente selbständig ohne direkte Supervision einnehmen [80]. Trotz der Verbesserung der Medikamentenversorgung in der Russischen Föderation seit 2001 gestaltet sich die Verfügbarkeit antituberkulotischer Medikamente in einigen Regionen noch immer problematisch.

Besondere therapeutische Herausforderungen liegen in der sozialen Lage vieler Patienten einhergehend mit Alkoholkrankheit begründet. Auch die starke Zunahme von HIV/AIDS in der Russischen Föderation stellt seit Ende der 1990er Jahre eine Schwierigkeit der erfolgreichen TB-Behandlung dar [65]. In jedem Fall sollte der Zugang zu Diagnostik und Therapie für alle Tuberkulosepatienten kostenfrei gewährleistet und die Versorgung mit Medikamenten sichergestellt sein [2,54]. Zur Steigerung der Therapieadhärenz der Patienten sollte auch die Einführung von komplexen sozialen Unterstützungsmaßnahmen für tägliches Erscheinen zur Medikamenteneinnahme wie beispielsweise finanzielle Unterstützung, die Versorgung mit Lebensmitteln und Kleidung oder aber auch rechtliche Beratung oder psychologische Unterstützung erwogen werden. Einen vielversprechenden Ansatz stellt die Anwendung bzw. Adaption der DOTS-Strategie bzw. deren Erweiterung DOTS-plus (für Regionen mit hohen Resistenzraten) dar [55] (vgl. dort). Zur Erarbeitung von Empfehlungen hierfür hat sich in der Russischen Föderation eine Arbeitsgruppe „Social Support in

TB Control“ im Rahmen der „High Level Working Group on Tuberculosis“ gebildet, die sich aus nationalen und internationalen TB-Experten zusammensetzt [32].

### **Chirurgie**

Zusätzliche Therapien (z. B. immunstimulierend) und chirurgische Eingriffe bilden einen wichtigen Teil des therapeutischen Konzeptes in der Region Voronezh und der Russischen Föderation. In der Region Voronezh wurden 1995 insgesamt 7,65% der Tuberkulosepatienten chirurgisch behandelt; 1993 wurden 5-10% der Patienten der Russischen Föderation chirurgisch behandelt.

Die chirurgische Behandlung wird in der Russischen Föderation als wichtige Behandlungskomponente bei chronischen Verlaufsformen angesehen. Darüber hinaus kommt die Chirurgie bei Neuerkrankten in Frage, die Komplikationen, Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber der Therapie haben. 1999 wurden in der Russischen Föderation insgesamt 11.630 chirurgische Interventionen bei Tuberkulosepatienten durchgeführt (bei 2,9% aller TB-Patienten) [65].

Bei der in der Region Voronezh noch 1996 durchgeführten **extrapleuralen Plombierung** treten häufig schwerwiegende Komplikationen (z.B. Kavernenperforation, Pleuraempyem) auf [16,106], weshalb in den westlichen Industriestaaten nach Einführung der medikamentösen Behandlung von dieser Methode rasch Abstand genommen wurde.

**Segmentresektionen** oder **Lobektomien** wurden durchgeführt, falls nach sechs Monaten Chemotherapie noch radiologisch eine Kaverne oder ein Tuberkulom >2cm festgestellt wurde. **Lobektomien** oder **Pneumonektomien** wurden bei fibrös-kavernöser Tuberkulose durchgeführt, da diese als chronische Form der Tuberkulose angesehen wurde, die auf eine Chemotherapie schlecht anspricht und eine hohe Rückfallwahrscheinlichkeit hat. Auch heutzutage wird in der Russischen Föderation der Chirurgie bei der Behandlung fortgeschrittener, therapieresistenter Tuberkulosen ein hoher Stellenwert eingeräumt. So musste bei der zweiten Therapieplanungsbesprechung neuer Tuberkulosepatienten nach vier Monaten jeweils auch ein Chirurg hinzugezogen werden [80].

Der **artifizielle, therapeutische Pneumothorax (AP)**, der ursprünglich von Forlanini und anderen beschrieben und u.a. von Sauerbruch propagiert wurde [87], war bis ca. 1985 zur **Kollapsbehandlung** in der UdSSR weitverbreitet. Dabei wurde die Lunge durch das Einbringen von Luft zwischen Pleura parietalis und Pleura visceralis zum Kollaps gebracht. Aufgrund der Nebenwirkungen und Komplikationen (Pleuraergüsse und daraus resultierende Pleuraempyeme, chirurgische Adhäsionen mit resultierender Einschränkung der Lungenfunktion), die von der bis auf maximal ein Jahr verlängerten Dauer des AP mit regelmäßiger Füllung stammten, wurde der AP nur noch relativ selten angewandt. Der kurzzeitige AP für bis zu drei Monate vermeidet nach Ansicht russischer Ärzte viele der Komplikationen und wird als geeignete Alternative angesehen.

Auch das **artifizielle Pneumoperitoneum** zur Behandlung der „**kavernösen Tuberkulose (Cavitating Disease)**“ der Unterlappen wird in der Russischen Föderation noch vereinzelt angewandt. Dadurch sollen die tuberkulösen Kavernen mechanisch zur Verödung gebracht werden, um so das Keimreservoir und den endobronchialen Anschluß zu beseitigen [45]. Diese Methode wurde aber als wenig wirkungsvoll beschrieben [103].

Die radikale **Thorakoplastik** (Entfernung des kavernösen Gewebes, der darüberliegenden Pleura und einiger Rippen) wird nur noch selten durchgeführt, da viele Patienten diese chirurgischen Eingriffe mittlerweile ablehnen.

Einige dieser Techniken wurden in Deutschland bis in die 1950er Jahren beziehungsweise bis zur Einführung der effektiven Chemotherapie regelmäßig verwendet. Heute wird eine adjuvante Chirurgie der Lungentuberkulose vorwiegend bei bestimmten MDR-TB Fällen in Betracht gezogen, falls eine Therapie mit Zweitrangmedikamenten nicht zufriedenstellend wirkt. Hauptindikationen für eine chirurgische Behandlung bei MDR-TB sind persistierende Kavernen, Destruktion von Lunge oder Lappen, fehlende Sputumkonversion, vorherige Rückfälle oder ein hohes Rückfallrisiko, falls keine Kontraindikationen bestehen [53].

Durch eine frühzeitige Diagnostik und die anschließende Gewährleistung einer effektiven medikamentösen Therapie ließe sich in der Russischen Föderation die Zahl der

notwendigen Operationen bei TB erheblich einschränken, was zu beträchtlichen finanziellen Einsparungen führen würde und auch wesentlich risikoärmer für die Patienten wäre. Zur Überwindung von Widerständen und möglichst schnellen sowie großflächigen Umsetzung müssen aber für die TB-Chirurgen neue Tätigkeitsfelder bereitgestellt werden, was durch die Integration der Tuberkulosechirurgie in die Thoraxchirurgie, die sich in vielen Industrieländern bewährt hat, gewährleistet wäre [52].

### **Alternative Behandlungsmethoden**

In der Region Voronezh, wie auch in der Russischen Föderation allgemein wurden und werden viele therapeutische Behandlungsmethoden verwendet, deren Wirksamkeit wissenschaftlich überhaupt nicht belegt sind und daher ernsthaft in Zweifel zu ziehen sind. Hierzu zählt neben der Autotransfusion von mit UV-Licht bestrahltem Blut vor allem auch die Tuberkulintherapie. Auf diese „Alternativen Therapien“, die erhebliche Finanzmittel verschlingen, sollte verzichtet werden, solange ihre Wirksamkeit nicht durch wissenschaftlichen Ansprüchen genügende randomisierte Studien ausreichend belegt ist.

### **DOTS**

Eine effektive Tuberkulosekontrolle hängt insbesondere von der Implementierung eines Tuberkulosekontrollprogrammes ab. Die konsequente und standardisierte Behandlung der TB-Patienten (insbesondere derjenigen mit offener und somit ansteckender Lungen-TB) ist die wichtigste Public Health-Maßnahme zur Verhinderung der weiteren Ausbreitung, und mit DOTS (Directly Observed Treatment, Short Course) steht ein kostengünstiges, besonders kosteneffektives, zur Heilung führendes Behandlungsschema zur Verfügung [111]. Die von der WHO propagierte DOTS-Strategie zur weltweiten Bekämpfung der TB umfasst fünf Komponenten:

1. Politischer Wille auf Regierungsebene für ein nationales, permanentes TB-Programm, das in die Struktur der Basisgesundheitsversorgung integriert ist
2. Überwiegend passive Fallfindung bei symptomatischen Personen mit bakteriologisch gestützter Diagnose (Sputumuntersuchung, gegebenenfalls auch Kulturen) in den für die Primärversorgung verantwortlichen Einrichtungen

3. Kostenfreier Zugang zu Diagnose und Behandlung; standardisierte überwachte Kurzzeitchemotherapie
4. Kontinuierliche Verfügbarkeit aller essentiellen Antituberkulotika (HRZES) inkl. Aufbau einer Medikamentenreserve
5. Standardisierte Meldung und Erfassung (u.a. Surveillance, Behandlungsergebnisse)

Mit DOTS können in einigen Teilen der Welt fast 95% der Tuberkulosepatienten mit weniger als 11U\$ pro Einwohner geheilt werden, wodurch die weitere Ausbreitung der Erkrankung verhindert wird. Deshalb sieht die Weltbank die TB-Bekämpfung als eine der kostengünstigsten Maßnahmen im Public Health-Bereich [107] an. Die Gesamtbehandlungskosten belaufen sich auf 80-110 U\$ pro geheiltem Patienten, was Kosten von 1-3U\$ pro gewonnenem DALY (Disability-Adjusted Life Year) entspricht. Weltweit soll die Tuberkulose mit Hilfe der DOTS-Strategie eliminiert werden, das heißt: innerhalb von 50 Jahren soll die globale Prävalenz der TB auf unter eins pro eine Million Einwohner reduziert werden. Das Nahziel besteht darin, bis 2010 die Prävalenz von TB und die Todesfälle durch TB um 50% zu reduzieren. Dazu müssten bis 2005 mindestens 70% aller infektiösen TB-Fälle diagnostiziert und davon mindestens 85% erfolgreich behandelt werden [120,121].

In der Russischen Föderation ist eine Revision und Modernisierung der nationalen Tuberkulosekontrollstrategien erforderlich. Im Jahr 2000 hatten 6% der Bevölkerung Zugang zu Tuberkuloseeinrichtungen, die auf DOTS basierten [118]. Eine effektive Tuberkulosekontrolle ist nur mit ausreichender politischer Unterstützung der Regierungsebene (nationales Tuberkulosekontrollprogramm) möglich, und eine entsprechende Infrastruktur muss bereitgestellt werden (z.B. Finanzierung, Personal, Gesundheitseinrichtungen) [2]. Die Diagnose soll auf der mikroskopischen Sputum-Untersuchung (und, wenn möglich, Kultur) von Personen basieren, die mit Symptomen an Gesundheitseinrichtungen überwiesen werden (passive Fallfindung). Röntgenreihenuntersuchungen und andere Untersuchungsmethoden auf Tuberkulose können auch nach der revidierten Strategie der WHO durchgeführt werden [124].

Eine umfassende Einführung der DOTS-Strategie könnte auch in der Russischen Föderation zu einer rapiden Reduktion der Tuberkuloseprävalenz, der Mortalität und zu einer jährlichen Abnahme des Risikos der Tuberkuloseinfektion von 5% oder mehr führen. Schließlich würde eine Abnahme der Zahl der jährlichen Tuberkuloseerkrankungen aufgrund einer reduzierten Transmission folgen. So beschrieben Frieden et al, dass bei einer Inzidenz von 100/100.000 die prävalenten Tuberkulosefälle nach fünf bis zehn Jahren weitestgehend verschwinden würden, wenn die globalen Ziele einer Behandlung von 70% der geschätzten neuen infektiösen Fälle und einem Behandlungserfolg dieser von 98% erfüllt würden [27,38].

### **DOTS Plus**

Aufgrund der hohen MDR-TB-Raten in der Russischen Föderation ist die DOTS-Strategie nicht mehr ausreichend. Der Einsatz einer erweiterten Behandlungsstrategie bei resistenten Tuberkulosen ist zu prüfen, und der Einsatz von Zweitrangmedikamenten im Sinne von „DOTS-Plus“ muss nach Etablierung eines funktionierenden Tuberkuloseprogramms in Erwägung gezogen werden [17,23]. DOTS-Plus beinhaltet das Management der MDR-TB innerhalb der DOTS-Strategie. Zusätzlich werden Behandlungsschemata, die den Einsatz von Zweitrangmedikamenten vorsehen, eingesetzt. Diese sollten aber nur auf der Basis eines effektiven Gesamt-Tuberkulose-Kontrollprogramms gezielt eingesetzt werden, nach vorheriger Zustimmung durch das „Green Light Committee“ (GLC) der WHO [85,119,121]. Dieses Gremium beschließt den Einsatz und die Verwendung von Zweitrangmedikamenten in potentiellen Zielländern mit hoher MDR-TB-Rate zu ermäßigten Preisen. Das Votum hängt vom Kapazitätszustand des Kontrollprogramms und der damit einhergehenden Chance, MDR-TB in den Griff zu bekommen, ab.

## **5.7 Screeningmaßnahmen**

Der Screening-Service in der Russischen Föderation entwickelte sich vor dem Hintergrund einer organisierten, zentral kontrollierten und geplanten Gesellschaft [15]. In den 1980er Jahren war es ein erklärtes Ziel, möglichst die gesamte Bevölkerung der Russischen Föderation jährlich auf Tuberkulose zu untersuchen (aktive Fallfindung). Die angewandten Untersuchungsmethoden waren einerseits die Tuberkulintestung

(Mendel-Mantoux) der Kinder und Jugendlichen (trotz vorhergehender BCG-Impfung), sowie andererseits die Röntgenreihenuntersuchungen mittels Miniatur-Schirmbilduntersuchungen (Fluorographie).

### **Röntgenreihenuntersuchungen**

Insbesondere den Röntgenreihenuntersuchungen wird in der Russischen Föderation und der Region Voronezh nach wie vor ein besonderer Stellenwert beigemessen. Neben den meist veralteten Röntgengeräten und der damit einhergehenden erhöhten Strahlenbelastung für Patienten und Personal in der Region Voronezh bestand Mitte der 1990er Jahre ein weiteres Problem in der schlechten Qualität sowie der mangelnden Verfügbarkeit von Röntgenfilmen aufgrund von Finanzierungsengpässen [15]. Die Fallfindungsrate durch Fluorographiescreening lag in der Region Voronezh im Jahr 1996 bei 60/100.000. 1995 wurden in der Region Voronezh 42% der Bevölkerung (ca. eine Million Einwohner) mittels Fluorographie gescreent, was nach Einschätzung des lokalen Personals nicht ausreichte. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass jährlich weitgehend identische Patientenkollektive untersucht werden. Die Gefängnisinsassen, bei denen sich die Tuberkulose besonders stark ausbreitet, waren davon ausgenommen, da diese dem Justizministerium und nicht dem Gesundheitsministerium unterstanden. Im Zeitraum 1998 bis 2000 lag der Anteil der durch Berufs- (Schirmbild) Untersuchungen entdeckten aktiven Tuberkulosen in der Region Voronezh bei 60,2% [91], und auch in den Jahren 1991 bis 1995 betrug dieser jeweils über 50% (vergleiche Tabelle 24, 25). Allerdings bedeutet dies auch, dass trotz des großen Aufwandes fast die Hälfte aller neu entdeckten Tuberkulosen nicht durch aktive, sondern durch passive Fallfindung entdeckt wurden.

Im Vergleich dazu lag die Fallfindungsrate durch Fluorographiescreening in der Russischen Föderation 1996 bei 49,5/100.000 und im Jahr 2001 bei 62/100.000 Untersuchungen [91]. Die Allgemeinbevölkerung soll nach Angaben des Gesundheitsministeriums alle zwei Jahre mittels Screeninguntersuchungen untersucht werden, während Risikogruppen jährlich, halbjährlich oder öfter gescreent werden sollen [91]. In einem 1998 verabschiedeten Gesetz der Russischen Föderation wurde eine Zielgröße von mindestens 65-70% der neu diagnostizierten Patienten genannt, die durch Screeninguntersuchungen erfasst werden sollten [82]. Im Jahr 2000 wurden in der

Russischen Föderation noch ungefähr 85 Millionen Einwohner jährlich mittels aktiver Fallfindung (in der Russischen Föderation definiert als TB-Erkennung bei Personen ohne Beschwerden durch Erkrankungen der Atmungsorgane) untersucht, und 54,7% (49.188/89.895 Patienten) wurden durch aktive Fallfindung mittels Screeninguntersuchungen diagnostiziert, der weit überwiegende Teil davon durch Röntgenreihenuntersuchungen (47,4%), gefolgt von Tuberkulintestungen (3,8%), mikroskopischen (2%) und kulturellen Sputumuntersuchungen [91]. Nach Angaben von Prof. M. Shilova (Gesundheitsministerium der Russischen Föderation) belaufen sich die Kosten für die Diagnose eines Patienten mittels Fluorographiescreening auf 850 U\$, verglichen mit 72 U\$ durch Sputummikroskopie, 1.160 U\$ durch kulturelle Untersuchungen des Sputums und 38 U\$ durch Tuberkulindiagnostik [91]. Dieses ausgedehnte Screening-Programm hat dazu geführt, dass viele Ärzte sich im Erkrankungsfall auf das zuvor negative Tuberkulosescreeningergebnis verlassen und nicht an die Möglichkeit einer Tuberkuloseerkrankung denken. Deshalb wird die Diagnose häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium oder postmortal gestellt [16]. Allerdings berichtet Shilova für das Jahr 2001 über eine verspätete TB-Erkennung in lediglich 19% (n=17.160) der Fälle (chronische Formen, massive Bakterienausscheidung, Tod an Tuberkulose im ersten Jahr nach Diagnosestellung, postmortale Diagnose) [91], wobei die Zuordnungskriterien unklar bleiben.

Unter Berücksichtigung der hohen Kosten der durchgeführten Screening-Untersuchungen bei eng begrenzten Finanzmitteln hat diese Entwicklung, trotz hoher Fallfindungsraten, fatale Auswirkungen auf die Therapie und die Verbreitung der Tuberkulose. Es erscheint in der Region Voronezh sinnvoller, die finanziellen Ressourcen, die für aktive Fallfindung (Röntgenreihenuntersuchungen) aufgebracht werden, zunächst für andere, effektivere Maßnahmen zur Bekämpfung der Tuberkulose - vor allem eine adäquate Therapie der diagnostizierten Fälle - zu verwenden [43]. Da die Mittel für das Fluorographiescreening aber nicht aus dem Tuberkulosebudget, sondern aus dem allgemeinen Gesundheitsbudget stammen und eine Ministerienübergreifende Übereinkunft erforderlich wäre, erscheint eine solche Mittelumschichtung schwierig [15]. Darüber hinaus wird den Röntgenreihenuntersuchungen vertraut, und radiologische Zeichen bilden die Grundlage der Diagnose und des Klassifikati-

onsschemas der Tuberkulose, der DGR. Deshalb würde eine radikale Abkehr hiervon möglicherweise auch den Tuberkuloseservice weiter demoralisieren [15], weshalb eine schrittweise Abkehr von den Röntgenreihenuntersuchungen, im Rahmen einer Angleichung der DGR an internationale Standards, und bei einem Rückgang der Tuberkulose eher umsetzbar erscheint.

Durch Röntgenreihenuntersuchungen werden auch eine große Zahl Patienten mit inaktiver Tuberkulose entdeckt, die ein hohes Risiko haben, eine aktive Tuberkulose zu entwickeln und weiterzuverbreiten. Diese aber erfordern neben komplexer und teurer Ausrüstung auch gut ausgebildete Ärzte und bedeuten hohe Materialkosten [58]. Während die aktive Fallfindung in der Allgemeinbevölkerung ineffektiv, schwer durchführbar und teuer ist, ist sie sehr effektiv im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen („stone in the pond principle“) [54,101]. Auch als Screeningmaßnahme spezieller Hochrisikogruppen, möglichst basierend auf einer Evaluierung der Kosteneffektivität, kann sie sinnvoll eingesetzt werden [2,4,54]. Deshalb sollten in einem ersten Schritt regelmäßige Screeninguntersuchungen auf Hochrisikogruppen wie Gefängnisinsassen [2,3,72], Obdachlose [2], Flüchtlinge [5,73], ethnische Minoritäten [2,29], Migranten [2,20,28,74], Krankenhauspersonal [2] sowie immunsupprimierte (z.B. HIV-Infizierte) Personen [53] beschränkt werden. Um einer Neuorientierung der Screeninguntersuchungen ohne gleichzeitigen Qualitätsverlust der Tuberkulosekontrolle den Weg zu ebnen, sollte ein besonderer Stellenwert auf die klinische Ausbildung aller jungen Ärzte gelegt werden [15,22].

### **Tuberkulintestung**

In der Region Voronezh wurden Mitte der 1990er Jahre jährlich ungefähr 500.000 Kinder und Jugendliche tuberkulingetestet, was einem Anteil von ca. 90% entspricht. Die Tuberkulintestung nach Mendel-Mantoux ist teuer, arbeitsintensiv, fehleranfällig und in Zeiten knapper Ressourcen verzichtbar. Insbesondere auch die unterschiedlichen Messungen der Indurationsdurchmesser („digit preference“, Zahlenpräferenz) sowie die Variabilität der Interpretation durch vorhergehende multiple BCG-Impfungen zeigen, dass der Stellenwert der Tuberkulintestung als Screeningmethode in der Russischen Föderation kritisch zu beurteilen ist [15].

Auch die in der Region Voronezh durchgeführten jährlichen Tuberkulintestungen zur Überprüfung des Impfschutzes bei Kindern und Jugendlichen sind nach internationalen Richtlinien als nicht sinnvoll anzusehen. Tuberkulintests werden international nicht zur Diagnosestellung, sondern zu Surveillance- und Screeningzwecken verwendet [5].

## **5.8 Präventive Chemotherapie / Chemoprophylaxe**

1996 erhielten in der Region Voronezh Kinder mit Tuberkulinkonversion (auch BCG-geimpfte), Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Infektion (Prophylaxe), Erkrankung oder Reaktivierung sowie Patienten, deren Therapieabschluss weniger als zwei Jahre zurücklag, für je zwei Monate eine präventive Chemotherapie mit INH im Frühjahr und im Herbst über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren. Dieses Vorgehen war in der gesamten Russischen Föderation verbreitet. So erhielten beispielsweise in Primorski Krai (Sibirien) bis Mitte der 1990er Jahre jährlich ca. 3% aller Kinder (latente tuberkulöse Infektion (LTBI) diagnostiziert durch Tuberkulinkonversion) eine Chemoprävention mit INH für einen Zeitraum von drei Monaten [15].

Dieses System scheint sich als Versuch entwickelt zu haben, eine Erkrankung zu kontrollieren, für die nur eine geringe Erwartung der Heilung, jedoch eine hohe Wahrscheinlichkeit des Rückfalls bestand [16]. Allerdings zeigen sogar Studien aus Russland, dass die Inzidenz bei Personen, die vor kurzem eine Chemoprophylaxe erhielten, nicht geringer war als in der Allgemeinbevölkerung – und somit die Chemoprophylaxe keine Wirkung zeigte [56,100]. Tayler beschrieb 1995, dass die Anzahl der notwendigen Behandlungen zur Verhütung einer Erkrankung zwischen 38 bei Kindern und 110 bei Jugendlichen – und in einer BCG-geimpften Bevölkerung wahrscheinlich höher – liegt. Für Sibirien kommt er auf Kosten von 500 U\$ für jede verhütete Tuberkulose im Vergleich zu Behandlungskosten von 28U\$ [96].

Ferner können bis zu 13% der Mendel-Mantoux-Tests bei Wiederholung ein unterschiedliches Ergebnis zeigen, 15% der Patienten mit aktiver Tuberkulose einen negativen Test aufweisen, und schließlich kann eine aktive Erkrankung trotz positivem Testergebnis übersehen werden, was zu einer INH-Monotherapie führen kann [96]. Zwar haben andere Kosten-Nutzen-Rechnungen gezeigt, dass eine INH-Prophylaxe

in Hoch-Prävalenz-Gebieten bei unter 35jährigen (bei denen eine Hepatitis selten auftritt), sinnvoll sein kann [16,35], aber eine ausgedehnte Anwendung einer Kurzzeit-INH-Chemoprophylaxe/-prävention hat insbesondere bei Patienten mit Hepatitis und Alkoholkrankheit eine niedrige Risiko-Nutzen-Ratio, ist bei hoher Prävalenz von INH-Resistenzen weitestgehend wirkungslos und verstärkt das Auftreten von Medikamentenresistenzen, insbesondere im Falle einer generellen „Chemoprophylaxe“ der Bevölkerung [4,13,16,35,62,93]. Deshalb ist eine Chemoprävention bzw. -prophylaxe mit INH bei Infektion mit bereits INH-resistenten Stämmen nahezu wirkungslos und der Wert von INH als Chemoprävention bzw. -prophylaxe äußerst fraglich [15]. Aus der Region Voronezh wurde 1994 eine primäre INH-Resistenz von 10% bzw. 31,4% im Therapieverlauf berichtet. Eine INH-Chemoprävention/-prophylaxe erscheint daher unter diesen Umständen nicht sinnvoll.

## 5.9 BCG-Impfung

Die BCG-Impfung wurde in Russland 1925 eingeführt und seit 1938 als Impfung für die gesamte Bevölkerung empfohlen. 1948 wurde die Neugeborenen-Impfung allgemein eingeführt, und seit 1956 müssen alle jungen Menschen unter 30 Jahren geimpft oder, abhängig vom Ergebnis des Tuberkulintests, wiedergeimpft (Revakzination) werden [56].

Die äußerst hohe Impfquote in der Region Voronezh (1995: 95,5%) weist darauf hin, dass das System der Tuberkulosekontrolle zumindest bei den Impfprogrammen trotz Geldmangels noch zu funktionieren scheint. Jefimova führt den Anstieg der Tuberkulosefallzahlen ab dem 20. Lebensjahr unter anderem auf den fehlenden bzw. den nachlassenden Immunschutz zurück [36]. Allerdings lässt der Anstieg der Inzidenz der Tuberkulose bei den Kindern auf 5,5/100.000 und bei den Jugendlichen auf 35,8/100.000 Einwohner im Jahr 1995 (Tab. 16, Abb. 9) auf eine hohe Anzahl neuer Infektionen schließen und belegt, dass der vorhandene Impfschutz ungenügend ist.

Die bei den Kindern und Jugendlichen durchgeführte BCG-Revakzination in der Russischen Föderation ist nach internationalen Empfehlungen nicht sinnvoll. Bei Abschaffung der BCG-Revakzination bis zum Alter von 30 Jahren, wie in der Russi-

schen Föderation vorgesehen, bzw. 18 Jahren, wie in der Region Voronezh durchgeführt, könnten wichtige Ressourcen eingespart werden.

Die WHO empfiehlt die Impfung mit BCG (Bacillus Calmette-Guérin), dem weltweit am häufigsten verwendeten Impfstoff [54,92]. Der Hauptnutzen liegt in der Prävention schwerer Verlaufsformen, wie Meningitis tuberculosa und disseminierter TB, bei Kindern. Dadurch verhindert die BCG-Impfung Todesfälle. Der protektive Wert in anderen Situationen variiert, wie verschiedene BCG-Studien gezeigt haben, stärker, weshalb die Rolle der BCG-Impfung international als zumindest umstritten anzusehen ist [2,5,25,54,94]. Der Impfschutz lag je nach Studie zwischen unbefriedigenden 0% und 80% [54,98]. Bei Erwachsenen konnte in verschiedenen Studien keine ausreichende Wirksamkeit der BCG-Impfung belegt werden. Darüber hinaus wird die Diagnose einer latenten Tuberkuloseinfektion erschwert, da es in der Regel nach BCG-Impfung zu einer Tuberkulinreaktion kommt [54,92].

## **5.10 Gefängnisse**

Seit 1995 werden in den Tuberkulosekennziffern der Region Voronezh auch die Daten der Gefängnisinsassen berücksichtigt. Dies führte 1995 zu einem erfassungsbedingten Anstieg der Tuberkuloseinzidenz von 54,5/100.000 Einwohner auf 62,2/100.000 Einwohner, also um 7,7/100.000 Einwohner (14,1%). Bei einer Bevölkerungszahl von 2,5 Millionen ist 1995 rechnerisch von 192 neu an Tuberkulose erkrankten Gefängnisinsassen auszugehen. Da die Anzahl der in der Region Voronezh Inhaftierten nicht verfügbar war, ließ sich keine Inzidenz bzw. Prävalenz berechnen.

Die TB-Situation in den Gefängnissen der ehemaligen Sowjetunion war und ist äußerst problematisch [7]. Für die Russische Föderation wurde geschätzt, dass jeder zehnte der ungefähr 800.000 Strafgefangenen an TB erkrankt war und von diesen schätzungsweise 20% eine MDR-TB hatten [24,42]. Für 1993 und 1996 wurden Fallfindungsraten von bis zu 7.000/100.000 Inhaftierte aus Tomsk Oblast und anderen Regionen Sibiriens berichtet [14,15,104,116]. Die Gefängnisse waren chronisch überbelegt, die Diagnose wurde oft mit großer Verzögerung gestellt und die Behandlung meist verspätet eingeleitet. Regelmäßig standen auch keine ausreichenden Medikamente zur Verfügung. Ein zusätzlicher Risikofaktor liegt in der regelmäßigen

schlechten Ernährungssituation in den Gefängnissen [24]. Die hohen Resistenzraten, die um ein Vielfaches über denen der Allgemeinbevölkerung liegen, und die zunehmende Ausbreitung von HIV stellen eine große Herausforderung für das Gesundheitswesen dar [65,85,99]. Die Prävalenz der MDR-TB bei neuen Fällen wird für das Jahr 2000 mit 15-22% angegeben [97,127]. Die Kooperation zwischen den Gefängnissen und dem zivilen Gesundheitssektor ist in vielen Regionen der Russischen Föderation stark verbesserungsbedürftig [24,43]. Diese Charakteristika treffen im wesentlichen auch auf die Region Voronezh zu. Offizielle Daten der Russischen Föderation beschreiben für 1997 eine Inzidenz von 4.055/100.000 (1996: 3.395/100.000 – [82]) und eine Mortalität von 484/100.000 (1996: 308/100.000 – [82]) Gefängnisinsassen. 1998 waren insgesamt 93.133 Insassen (9,22% aller Gefängnisinsassen) an aktiver TB erkrankt [46,82,83]. Für das Jahr 2000 wurde die Inzidenz in russischen Gefängnissen mit 3.174/100.000 und die Mortalität mit 171/100.000 Inhaftierte angegeben [97,127].

Die TB-Situation in den Gefängnissen der Russischen Föderation trägt wesentlich zum Erhalt der Infektionskette im Land bei. Verschärfend kommt hinzu, dass aufgrund besserer Strafbedingungen in den TB-Kolonien eine TB-Erkrankung häufig bewusst in Kauf genommen bzw. sogar erwünscht wird. So wird beispielsweise infektiöses Sputum auch verkauft. In einigen Gefängnissen oder Arbeitslagern lautet die Frage nicht ob, sondern wann die Insassen an TB erkranken. Neben der Gefahr einer möglichen TB-Infektion im Gefängnis stellt insbesondere der Anstieg der MDR-TB in den Gefängnissen bei völlig inadäquaten Behandlungsmöglichkeiten eine Public Health-relevante Gefahr sowohl für die Gefängnisinsassen und das Personal als auch für die Allgemeinbevölkerung, dar, in die nicht ausreichend behandelte, infektiöse Insassen mit (MDR)-TB wieder entlassen werden. Hierdurch wird der Weiterverbreitung in Form einer „epidemiologischen Pumpe“ Vorschub geleistet [55,85,120].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Zusammenarbeit zwischen dem Gefängnis- und dem zivilen Sektor verbessert werden muss. Insbesondere ist eine strenge Trennung von nicht-tuberkulösen und tuberkulösen Häftlingen in den Gefängnissen sicherzustellen [43,117]. Bei Entlassung sollten alle an TB erkrankten

Gefangenen mit einer Behandlungskarte ausgestattet werden, anhand derer die Therapie dann ambulant fortgeführt werden kann. Eine besondere Bedeutung kommt hier einem funktionierenden Überweisungssystem zu, um eine ununterbrochene Behandlung auch resistenter Tuberkulosen zu gewährleisten. Grundvoraussetzung ist allerdings ein funktionierender ambulanter Sektor, wo eine ausreichende Therapie sichergestellt ist.

### **5.11 TB und HIV/AIDS**

Bis Mitte der 1990er Jahre lag die Anzahl HIV-Infizierter in der Russischen Föderation so niedrig, dass eine TB/HIV-Koinfektion praktisch keine Rolle spielte [68] und für die Region Voronezh lagen 1996 keine Daten zu der Anzahl von HIV/AIDS-Infektionen bzw. Erkrankungen vor. Seit Mitte der 1990er Jahre ist in den NUS die Ausbreitung von HIV/AIDS vor allem in den Populationen der injizierenden Drogenabhängigen sowie auch durch sexuelle Übertragung von Bedeutung, und die NUS haben momentan den weltweit höchsten HIV-Anstieg zu verzeichnen. Nach Angaben von UNAIDS verdoppelt sich die Anzahl der HIV-Neuinfektionen in der Russischen Föderation jährlich, und die Zahl jährlicher Neuinfektionen in der ehemaligen Sowjetunion wird mit 180.000 bis 280.000 bzw. die Gesamtzahl mit 1,2 bis 1,8 Millionen angegeben [99]. Im Jahr 2001 wurde der Anteil HIV-positiver unter den 15-49jährigen TB-Patienten in der Russischen Föderation von der WHO auf 1% geschätzt [123].

Durch die zu erwartende hohe Rate der TB/HIV-Koinfektionen wird eine Ausbreitung der Tuberkulose in dieser Region nach den bisherigen weltweiten Erfahrungen zusätzlich begünstigt werden, und ernsthafte Auswirkungen auf die Tuberkuloseepidemiologie sind zu befürchten [31,65,77,85]. Insbesondere die Gefängnisinsassen, bei denen davon auszugehen ist, dass HIV/AIDS zu einem ernsthaften Problem von höchster Public Health-Relevanz wird, stellen eine Hochrisikogruppe dar.

In Anbetracht dieser Situation erscheint es in den NUS sinnvoll, einen integrierten Ansatz der HIV- und TB-Kontrolle mit freiwilliger bzw. systematischer HIV-Testung für TB-Patienten einzuführen [99]. Die Aktivitäten der TB- und HIV-Programme sollten besser koordiniert werden und die zivilen, militärischen sowie Gefängnis-Gesundheitseinrichtungen eng zusammenarbeiten, um eine einheitliche Qualität der

Gesundheitseinrichtungen zu gewährleisten [2,10,54]. Nicht zuletzt kann ein gutes TB-Programm ein Modell sein, wie komplexe antiretrovirale Therapieregime erfolgreich angewendet werden können (direkt überwachte Therapie, gemeindenah).

## 5.12 TB und Migration

Während Raviglione et al. betonten, dass im Gegensatz zu Westeuropa und anderen Industriestaaten die Migration bei dem TB-Anstieg in den NUS bis Mitte der 1990er Jahre keine wesentliche Rolle spielte [68], beschrieb Jefimova 1996 eine Verschärfung der TB-Situation in der Region Voronezh durch zunehmende Migration aus südlichen Gebieten der Russischen Föderation, in denen die TB stärker verbreitet ist [37].

Der Anstieg der Tuberkuloseinzidenz in den Neuen Unabhängigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion und der Russischen Föderation hat nicht nur für die jeweiligen Länder, sondern auch für Deutschland – aufgrund der geographischen Nähe und der Migrationsbewegungen (Aussiedler) – eine besondere Relevanz. 1997 umfasste die Zuwanderung nach Deutschland 840.000 Personen; 66% aus Europa, der Großteil davon aus Zentral- und Osteuropa (67%). Durchschnittlich kamen von 1990 bis 1996 jährlich 200.000 Aussiedler nach Deutschland. Seitdem ist der Trend rückläufig. 1998 betrug die Zahl der Aussiedler 103.080 Personen, von denen der Großteil aus den NUS (101.550) stammte - also aus Ländern mit einer hohen Tuberkuloseinzidenz und Resistenzrate. In Deutschland traten 32,7% (n=2.273/6.944) der TB-Fälle im Jahr 2001 bei Ausländern auf (1991: 21,5%) und 42% (n=2.741/6.522) waren im Ausland geboren. Geordnet nach Geburtsland lag die Russische Föderation mit 3,1% (n=200) an dritter Stelle, gefolgt von Kasachstan mit 2,8% (n=183) [78]. Auch Resistenzen wurden häufiger bei im Ausland Geborenen berichtet. So trat eine MDR-TB in 1,1% der Fälle bei in Deutschland und in 5,1% bei im Ausland Geborenen auf [78]. Daten der DZK-Studie der Jahre 1996 bis 2000 zeigen, dass die höchsten MDR-TB-Raten mit 9,9% bei in den NUS Geborenen auftraten. Insgesamt trat eine MDR-TB bei 1,4%, bzw. bei 0,5% der in Deutschland Geborenen auf. Die Rate jeglicher Resistenz gegen eines der Erstrang-Antituberkulotika (HRESZ) lag insgesamt

bei 9,6%. Bei in den NUS Geborenen war sie mit 31,5% wesentlich höher als bei in Deutschland Geborenen (6,8%) [12,26].

In einer WHO/IUATLD-Studie zeigten Industriestaaten auch jeweils höhere Resistenzraten bei der im Ausland geborenen Bevölkerung, was ein Hinweis auf eine mangelhafte Gesundheitsversorgung in den Herkunftsländern sein kann [63], und die globaler Bedeutung der TB-Bekämpfung unterstreicht [9,70]. Der Einfluss der Migration aus Hochprävalenzländern hat spürbare Auswirkungen auf die TB-Epidemiologie vieler Niedrigprävalenzländer, wo der Anteil neuer TB-Fälle bei Migranten zunimmt [2,5,74]. Aufgrund verstärkter Migrationsbewegungen und der Gefahr einer Ausbreitung multiresistenter TB haben die westlichen Industriestaaten begonnen, ihre nationalen TB-Kontrollprogramme zu überarbeiten [95]. Da in erster Linie eine potentiell ansteckungsfähige Lungentuberkulose erkannt werden soll, wird als Screeningmethode meist eine Röntgenaufnahme des Thorax in Kombination mit einer klinischen Untersuchung durchgeführt (z.B. USA, Kanada, UK, Schweiz [57]). Der Tuberkulinhauttest wird bei Kindern und Schwangeren verwendet. Bei einem auf eine TB hinweisenden Befund muss eine bakteriologische Sputumuntersuchung folgen. Um die Weiterverbreitung einer TB zu verhindern, sollten Screeninguntersuchungen möglichst direkt am Einreiseort stattfinden, das Ergebnis aber in keinem Fall eine Einreise verhindern [5,74] und bei aktiver Erkrankung zu sofortiger Behandlung des Patienten führen.

### **5.13 Weitere Entwicklung in der Russischen Föderation**

In der Russischen Föderation bezeichnete das Gesundheitsministerium bis Mitte der 1990er Jahre die Tuberkulose auf dem Papier zwar als Hauptaufgabe und begrüßte Partnerschaften mit der WHO und anderen, hielt aber Entscheidungen über die nationale Programmkoordination in der Schwebe. Kretner schrieb 1997, dass eine effektive TB-Kontrolle in den NUS theoretisch möglich sei, da die vorhandene Gesundheitsinfrastruktur, die Regierungsverpflichtungen und die personellen Ressourcen noch relativ intakt waren. Zur Stärkung bzw. Wiederbelebung dieser nationalen TB-Kontrollprogramme empfahl sie, die vorhandene Infrastruktur mit zusätzlichen finanziellen Ressourcen auszustatten. Für die Russische Föderation ging sie davon aus,

dass hierfür auch ein Konsens zwischen nationalen Experten und institutioneller Führung benötigt würde. Bei mangelnder finanzieller Unterstützung beschrieb sie ein Szenario des Zerfalls der bestehenden regionalen Infrastruktur mit der Konsequenz eines weiteren Anstiegs der TB. Für diesen mittlerweile eingetretenen Fall ging sie von einem ungleich größeren Schaden für die soziale und ökonomische Entwicklung aus [47], wobei der Anstieg von Resistenzen und Multiresistenzen noch nicht berücksichtigt wurde. Für den Fall einer DOTS-Implementierung beschrieb sie die Gefahr, dass eine hohe Fallfindungsrate als prioritär angesehen und der Schwerpunkt nicht auf hohe Heilungsraten gelegt würde, wodurch das TB-Kontrollprogramm insgesamt ineffektiv wäre. Deshalb empfahl sie die Sicherstellung einer strikten Implementierung durch starke internationale Unterstützung und Kontrolle. Ein besonderer Schwerpunkt sollte auf die Kommunikation gelegt werden. Bei schnellen und sichtbaren Erfolgen könnten TB-Programme auch als Katalysatoren für Reformen vieler anderer, weniger komplexer, Programme dienen [47]. Laut WHO sollte ein effektives TB-Kontrollprogramm eine hohe Heilungsrate, niedrige Resistenzen und eine hohe Fallfindungsrate aufweisen [102,111].

1998 verabschiedete die Regierung der Russischen Föderation eine weitere Resolution, die zur Eindämmung der Tuberkuloseepidemie beitragen sollte. Zur Förderung der Arbeitsmotivation stehen dem im Tuberkulosebereich beschäftigten Personal zusätzlich zwölf bezahlte Urlaubstage pro Jahr zu, und die Wochenarbeitszeit wurde auf 30 Stunden reduziert. Darüber hinaus wurden aufgrund der beruflichen TB-Exposition und der dadurch bestehenden Gefahr einer Tuberkuloseinfektion ein Gehaltszuschlag von 25% sowie weitere finanzielle Zuwendungen gewährt [82]. Durch diese Maßnahmen sollte die Inzidenz auf 50/100.000 Einwohner, die Mortalität auf 12/100.000 Einwohner und die Inzidenz der Kinder auf 8/100.000 Kinder bis 2004 gesenkt werden. Auch die Inzidenz in den Gefängnissen sollte zurückgehen. Ziel war es auch, mindestens 65-70% der neu diagnostizierten Fälle durch präventives Screening zu erfassen, Heilungsraten von bis zu 85% bei neu diagnostizierten Patienten zu erzielen und die Krankenhauskosten durch Behandlung in Tageskliniken und Ambulatorien um bis zu 60% zu senken [82]. Diese Ziele wurden klar verfehlt.

Im März 2000 präsentierte die Regierung der Russischen Föderation in Amsterdam ein Fazit aus vier Jahren teilweiser DOTS-Implementierung [83]. Dabei wurde eine Implementierung von DOTS in der Russischen Föderation als vorstellbar bezeichnet, auch wenn damit ein erheblicher Aufwand verbunden wäre. Die zu Beginn starke Kritik an DOTS lag in erster Linie an mangelnder Information sowie unzureichender Öffentlichkeitsarbeit. Durch die DOTS-Einführung konnte die bakteriologisch gestützte Diagnosestellung gestärkt und ein effektiver bakteriologischer Service (mit höherem Stellenwert der Mikroskopie) etabliert werden. Es wurde gefordert, dass die Behandlungsrichtlinien speziell auf die lokale Epidemiologie und die jeweiligen Gesundheitsversorgungsstrukturen abgestimmt werden müssten. Zur Steigerung der Patientenadhärenz und -compliance sollte ein individuelles Patientenmanagement (inkl. finanzieller Anreize und unterstützendem Personal) organisiert und die vorhandenen Gemeindestrukturen optimal genutzt werden. Supervision und Koordination zwischen dem allgemeinen Gesundheitssystem und dem Gefängnissektor sollte gestärkt werden. Eine kontinuierliche Weiterbildung von Fachkräften und verstärkte Öffentlichkeitsarbeit wurden als notwendig dargestellt. Die Zielvorgaben der Heilungsrate wurden verfehlt und die weiterhin hohe Mortalität in der Russischen Föderation auf verspätete Diagnosestellung und fortgeschrittene TB-Stadien zurückgeführt. Für die Russische Föderation wurde gefordert, dass neue Finanzierungsmechanismen für DOTS-Projekte etabliert und ein zentralisiertes Beschaffungs- und Verteilungssystem für Medikamente und Labormaterialien eingerichtet werden müssen. Ein TB-Netzwerk für resistente Patienten, einschließlich „MDR-TB Centers of Excellence“, und ein Labornetzwerk (inklusive externer Qualitätskontrolle) sollten eingerichtet werden. Ausbildungskapazitäten sollten gestärkt werden, und Basisgesundheitsdienste sollten mit TB-Einrichtungen integriert werden, um eine schnellere Diagnose und direkte Überwachung ambulanter Therapie sicherzustellen. Zur Verbesserung epidemiologischer Analysen und des Patientenmanagements auf Distriktebene sollte ein effektives System für Monitoring und Supervision sowie ein neues Surveillance System etabliert werden [83].

Zur Verhinderung der Weiterverbreitung der TB in der Russischen Föderation wurde 2001 von der Regierung und der Duma ein weiteres Gesetz verabschiedet. Darin

wurde unter anderem ausgeführt, dass die TB-Kontrolleinrichtungen einen Komplex an sozialen, medizinischen, sanitären und epidemischen Kontrollmechanismen benötigen, um die Weiterverbreitung der TB zu verhindern bzw. die Erkennung, Behandlung, das Follow-up und die Rehabilitation zu gewährleisten. Ferner wurde ausgeführt, dass die TB-Prävention auch Maßnahmen enthält, die eine frühzeitige Fallfindung ermöglichen sollen, um eine Weiterverbreitung der TB zu verhindern. Screening der Bevölkerung soll demnach weiterhin periodisch erfolgen [84].

Diese russischen Schlussfolgerungen aus dem Jahr 2000 entsprechen weitestgehend den internationalen Standards und sind demnach zu begrüßen. Unterstrichen wurden diese Forderungen im Jahr 2002 bei zwei internationalen Veranstaltungen in Moskau [32]. Allerdings muss klar zwischen der Theorie und den praktischen Gegebenheiten vor Ort unterschieden werden. Trotz der aktuellen Verbesserung der Medikamentenversorgung in der Russischen Föderation gestaltet sich die Verfügbarkeit antituberkulotischer Medikamente in vielen Regionen problematisch. Es kommen nach wie vor nicht-standardisierte und inadäquate Therapieregime zum Einsatz, oft auch verbunden mit überflüssigen chirurgischen Eingriffen [32] und mangelnden Isolierungsmaßnahmen sowie unnötigen und langen Krankenhausaufenthalten [43]. Auch wird an kostenintensiven Maßnahmen der aktiven Fallfindung, d.h. aufwendigen Massen-(Röntgen)-Reihenuntersuchungen, festgehalten, wodurch eine sinnvolle Verwendung der knappen finanziellen Ressourcen zusätzlich behindert wird [32,50,74]. Unzureichende Qualitätskontrollen der bakteriologischen Untersuchungen erschweren darüber hinaus die Diagnostik und Therapie, insbesondere beim Vorliegen von Resistenzen. Zudem wird die radiologisch und klinisch orientierte Diagnostik und Verlaufskontrolle nach wie vor häufig einer bakteriologisch gestützten Kontrolle vorgezogen [65,85].

#### **5.14 Vorschläge zur Verbesserung der TB-Kontrolle in der Russischen Föderation**

Effektive Maßnahmen bei der erfolgreichen Tuberkulosebekämpfung setzen, neben den erforderlichen politischen Rahmenbedingungen, die Bereitstellung der grundlegenden diagnostischen und therapeutischen Verfahren mit Anwendung international

anerkannter standardisierter Therapieregime, und hier insbesondere von der WHO propagierter Programme, voraus. In jedem Fall sollte der Zugang zu Diagnostik und Therapie für alle Tuberkulosepatienten kostenfrei gewährleistet und die Versorgung mit Medikamenten sichergestellt sein [2,54].

Die diagnostischen Voraussetzungen mit mikroskopischem und auch kulturellem Nachweis des Tuberkuloseerregers sowie Sensibilitätsprüfungen müssen überall geschaffen werden. Die Tuberkulosedagnostik basiert auf bakteriologischem Nachweis. Die Frühdiagnostik geschieht durch mikroskopischen Erregernachweis im Sputum, welcher durch kulturellen Nachweis gesichert wird. Eine Sensibilitätstestung sollte standardisiert durchgeführt werden [112,112,114], wobei der Entwicklung und Einführung zuverlässiger Schnelltestverfahren zur Diagnostik und Sensibilitätsbestimmung eine große Bedeutung zukommt. Wesentlich sind dabei neben einem zuverlässigen Transportsystem (inkl. der Bereitstellung ausreichender Finanzmittel für Benzin und Transportmittel) die dezentrale Durchführung der Sputummikroskopie sowie vor allem eine zentrale kulturelle Anzucht, inklusive Resistenztestung. Ein TB-Netzwerk für resistente Patienten, einschließlich „MDR-TB Centers of Excellence“, und ein Labornetzwerk (inklusive externer Qualitätskontrolle) sollten eingerichtet werden. Durch ein entsprechendes Trainingsprogramm für periphere Laborkräfte mit speziellem Focus auf Sputumdiagnostik, Dekontamination und Dokumentation sowie durch gezielte Trainingsmaßnahmen mit kontinuierlichem Monitoring der Leistungen, könnten Ressourcen im Bereich der weiterführenden Diagnostik eingespart werden [112,112,114].

Die medikamentöse Behandlung sollte vorwiegend ambulant, dabei aber überwacht (DOT), durchgeführt werden, da die stationäre Behandlung erhebliche finanzielle Ressourcen verbraucht. Die Versorgung mit qualitativ hochwertigen, pharmakokinetisch wirksamen Medikamenten muss gesichert sein. Für die Anwendung effizienter und adäquater Therapiestrategien ist die Berücksichtigung der epidemiologischen Gegebenheiten der Resistenzraten von *M. tuberculosis* von Bedeutung. Ein Initialregime mit vier Medikamenten (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol) ist nur bei einer epidemiologischen Situation mit weniger als 10% Gesamtresistenzen sinnvoll [34]. Werden, wie in der Russischen Föderation, über 10% Gesamtresistenzen

beobachtet, sollte bei Neuerkrankten zwingend eine primäre Fünffach-Kombinationsbehandlung verordnet werden - zumindest, bis die Ergebnisse der durchzuführenden Resistenzprüfungen vorliegen. Auch der Einsatz von Zweitrangmedikamenten im Sinne von DOTS-Plus muss nach Etablierung eines funktionierenden Tuberkuloseprogramms in Erwägung gezogen werden, wobei der Situation in den Gefängnissen mit der enorm hohen Infektions- und Erkrankungsrate und dem großen Anteil an MDR-Fällen besondere Aufmerksamkeit zuteil werden sollte. Zur Verhinderung der weiteren Ausbreitung multiresistenter Tuberkulosen sind ein zeitnahes und effizientes Monitoring der Medikamentenresistenzen und die Adaptation der erfolgreichen Therapiestandards, insbesondere unter Berücksichtigung der lokalen Bedingungen, zu fordern. Zur Steigerung der Therapieadhärenz der Patienten sollte die Einführung von komplexen sozialen Unterstützungsmaßnahmen für tägliches Erscheinen zur Medikamenteneinnahme, wie beispielsweise finanzielle Unterstützung, die Versorgung mit Lebensmitteln und Kleidung oder aber auch durch rechtliche Beratungstätigkeit oder psychologische Unterstützung erwogen werden [55].

Es erscheint sinnvoller, die finanziellen Ressourcen, die für aktive Fallfindung (Röntgenreihenuntersuchungen) aufgebracht werden, für andere, effektivere Maßnahmen zur Bekämpfung der Tuberkulose - vor allem eine adäquate Therapie der diagnostizierten Fälle - zu verwenden [43]. Es sind keine teuren Massenscreening-Untersuchungen, sondern Ressourcen schonende aktive Fallfindungsmaßnahmen bei Risikogruppen, entweder durch Sputummikroskopie/-kultur oder durch Röntgenaufnahmen, zu empfehlen. Regelmäßige Screeninguntersuchungen sollten auf Hochrisikogruppen wie Gefängnisinsassen [2,3,72], Obdachlose [2], Flüchtlinge [5,73], ethnische Minoritäten [2,29], Migranten [2,20,28,74], Krankenhauspersonal [2] sowie immunsupprimierte (z.B. HIV-Infizierte) Personen [53] beschränkt werden.

In den Gefängnissen ist eine strenge Trennung von nicht-tuberkulösen und tuberkulösen Häftlingen sicherzustellen [43,117]. Bei Entlassung sollten alle an TB erkrankten Gefangenen mit einer Behandlungskarte ausgestattet werden, anhand derer die Therapie dann ambulant fortgeführt werden kann. Eine besondere Bedeutung kommt hier einem funktionierenden Überweisungssystem zu, um eine ununterbrochene Be-

handlung auch resistenter Tuberkulosen zu gewährleisten. Grundvoraussetzung ist allerdings ein funktionierender ambulanter Sektor, in dem eine ausreichende Therapie sichergestellt ist.

Die starke Zunahme von HIV/AIDS in der Russischen Föderation stellt seit Ende der 1990er Jahre eine Schwierigkeit der erfolgreichen TB-Behandlung dar [65]. Die Aktivitäten der TB- und HIV-Programme sollten besser koordiniert werden und die zivilen, militärischen sowie Gefängnis-Gesundheitseinrichtungen eng zusammenarbeiten, um eine einheitliche Qualität der Gesundheitseinrichtungen zu gewährleisten [2,10,54]. Nicht zuletzt kann ein gutes TB-Programm ein Modell sein, wie komplexe antiretrovirale Therapieregime erfolgreich angewendet werden können (direkt überwachte Therapie, gemeindenah).

Basisgesundheitsdienste sollten mit TB-Einrichtungen integriert werden, um eine schnellere Diagnose und direkte Überwachung ambulanter Therapie sicherzustellen. Langfristig ist die Integration der Tuberkuloseheilkunde (Phthysiologie) in die Lungenheilkunde (Pneumologie) und der TB-Chirurgie in die Thoraxchirurgie zu fordern, wie dies in vielen Industrieländern bereits geschehen ist und sich bewährt hat. Durch eine frühzeitige Diagnostik und die anschließende Gewährleistung einer effektiven medikamentösen Therapie ließe sich auch die Zahl notwendiger Operationen erheblich einschränken, was zu erheblichen finanziellen Einsparungen führen würde. Zur Überwindung von Widerständen muss aber berücksichtigt werden, dass für die TB-Chirurgen neue Tätigkeitsfelder bereitgestellt werden [52]. Ein besonderer Stellenwert sollte dabei auf die klinische Ausbildung junger Ärzte gelegt werden [15,22].

Ein verbessertes Überwachungssystem (z.B. ein einziges Melderegister für eine Region), das ebenso wie die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen internationalen Definitionen angeglichen werden müsste, wurde in den Folgejahren nach der hier dargestellten Erhebung weitestgehend etabliert, wird jedoch noch nicht in allen Regionen der Russischen Föderation angewandt.

## **5.15 Entwurf eines Tuberkulosekontrollprojektes**

Im folgenden wird ein im Jahr 2000 im Rahmen meiner Tätigkeit für das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) erarbeiteter Entwurf eines Tuberkulosekontrollprojektes für die Region Voronezh dargelegt, in dem sowohl die erforderlichen Maßnahmen als auch die zu erwartenden Kosten für einen Zeitraum von zunächst drei Jahren aufgeführt sind. Als Berechnungsgrundlage wurde eine Tuberkuloseinzidenz von 66/100.000 Einwohner, entsprechend 1.650 neuen Tuberkulosefällen, und eine Tuberkuloseprävalenz von 200/100.000 Einwohner, entsprechend 5.000 vorhandenen Tuberkulosepatienten gewählt. Dabei wurden die Behandlungskosten der MDR-TB zunächst nicht berücksichtigt.

Für die Region Voronezh lagen ausreichend epidemiologische Daten aus „Vorprojekten“ der „Deutschen Ärztegemeinschaft für medizinische Zusammenarbeit“ (DÄZ) 1994 und 1996 vor und die Infrastruktur sowie die Laborbasis waren noch relativ intakt. Die Region wurde im Rahmen dieser Projekte mit medizinischen Geräten (Mikroskope und Bronchoskope) ausgestattet, so dass entsprechend weniger Geräte geliefert werden mussten und die Ausbildung des dortigen Personals sich aufgrund der bereits erworbenen Vorkenntnisse (Anwendung, Interpretation von Ergebnissen) einfacher gestalten würde. Durch die vorliegenden Informationen ließ sich der benötigte Bedarf und der benötigte Finanzrahmen recht genau ermitteln.

### **5.15.1 Hintergrund**

Internationale Organisationen, wie die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Internationale Union zur Bekämpfung der Tuberkulose und Lungenkrankheiten (IU-ATLD), versuchen seit einigen Jahren in Zusammenarbeit mit den nationalen Tuberkuloseprogrammen der geschilderten Entwicklung in der Russischen Föderation und in Osteuropa entgegenzusteuern. Ein WHO-Pilotprojekt wurde 1995 in Ivanovo Oblast, ca. 300 km nordöstlich von Moskau, etabliert; weitere Projekte in Zusammenarbeit mit verschiedenen Hilfsorganisationen existierten beispielsweise in Sibirien (Tomsk, Kemerovo) sowie anderen NUS-Staaten. Deutsche Aktivitäten fanden in Westsibirien in der Altaj- und Novosibirsk-Region statt, wo das Bundesinnenministerium (BMI) und die Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ)

gemeinsam DOTS-Pilotprojekte durchführten. So sollte mittels der DOTS- bzw. DOTS-Plus(zur Behandlung von MDR-TB in Problemzonen)-Strategie, einem Maßnahmenpaket, welches die direkt überwachte Therapie beinhaltet, eine weitere Zunahme der Neuerkrankungen, und insbesondere auch von Resistenzentwicklungen, verhindert werden. Die Ergebnisse der bis dahin nur regionalen Interventionen waren angesichts des Ausmaßes des Problems jedoch noch nicht befriedigend. Langfristig kann eine erfolgreiche Tuberkuloseprävention nur durch die Verbesserung der sozio-ökonomischen Verhältnisse erreicht werden. Insofern war vor allem an strukturelle Hilfe, aber auch speziell an TB-Projekte in Gefängnissen, zu denken. Aus der bereits geschilderten Situation wurde ersichtlich, dass die TB-Bekämpfung in Osteuropa, und insbesondere in der Russischen Föderation, besonders relevant war und gezielte zusätzliche Maßnahmen erforderlich erscheinen ließ. Aufgrund der geographischen und wirtschaftlichen Nähe zu Deutschland sowie der großen Zahl von Kontakten (durch Aussiedler, Wirtschaftskontakte und Reisende) stellte die oben beschriebene Situation eine besondere Herausforderung für Deutschland dar. Aus diesen Gründen erscheint die Unterstützung der Russischen Föderation bei der TB-Bekämpfung durch Deutschland zwingend erforderlich.

### **5.15.2 Skizze eines TB-Kontrollprojektes**

Zunächst sollte sich ein von Deutschland zu leistender Beitrag auf die Durchführung eines TB-Projektes in einer noch auszuwählenden Region der Russischen Föderation konzentrieren und die bereits initiierten TB-Kontrollmaßnahmen des BMI/GTZ sinnvoll ergänzen. Dafür wäre ein überschaubarer Finanzrahmen erforderlich, der in dieser Region eine substantielle Tuberkulosekontrolle ermöglichen würde. Voraussetzungen sind noch vorhandene Grundstrukturen eines nationalen TB-Programms sowie die Einbeziehung der Gefängnisse, als TB-„Brandherde“, in das Programm. Anhand der dort gemachten Erfahrungen kann zu einem späteren Zeitpunkt, in Verbindung mit den aus anderen Regionen der Russischen Föderation bekannten Ergebnissen, über eine Ausdehnung des Projektes auf andere Regionen entschieden werden. Die einzelnen zu berücksichtigenden Posten sind (in der Wichtigkeit in der umgekehrten Reihenfolge):

1. Medikamente  
Zulassung der Medikamente und Import
2. Labor  
Ausstattung mit medizinisch notwendigen Geräten (Mikroskope)  
Laborbedarf  
Laboraufbau, Kulturen und Resistenztestung (wenige Zentren)
3. Personalbedarf  
für Planung und Durchführung intermittierende Fachbetreuung (zunächst eine  
Fachkraft für 1-3 Monate, dann Qualitätskontrolle)  
lokale Fachkräfte (angepaßt an die ministerielle Struktur)
4. Ausbildung  
Training des Personals (Labor, medizinisch, paramedizinisch) anhand der Trainingsmodule der WHO [108,109]
5. Basisevaluierung als Grundlage für den Aktivitätsplan
6. Prävention

Anhand der Region Voronezh wird im folgenden dargestellt, wie ein solches TB-Kontrollprojekt konkret aussehen könnte, über welchen Zeitraum es angelegt sein sollte und welche Kosten dabei voraussichtlich entstehen würden.

### **5.15.3 Ziel und Begründung des Vorhabens**

#### **Projektziel**

Projektziel ist eine effektive Kontrolle und Bekämpfung der Tuberkulose. Im Rahmen des Projektes sollen die Inzidenz, die Mortalität und die Transmission der TB reduziert sowie die TB-Epidemie eingedämmt werden. Indikatoren sind der Anstieg der Heilungsrate der TB-Patienten und eine Reduzierung der Therapie-Abbruchrate.

#### **Zeitraumen**

Der geplante Zeitraum soll zunächst 3 Jahre umfassen.

Phase I: Jahr 1

Phase II: Jahr 2

Phase III: Jahr 3

#### **Aktivitäten und deren Ergebnisse**

Folgende Ergebnisse sind zur Erreichung des Projektzieles notwendig und werden sowohl mit qualitativen als auch mit quantitativen Indikatoren belegt. Indikator zur Zielerreichung ist das Behandlungsergebnis („treatment outcome“), das sich aus fol-

genden Parametern ergibt: Abschluß der Behandlung („treatment completed“), Behandlungserfolg („treatment success“), Therapieabbrecher („defaulter“), Versagen der Behandlung („treatment failure“), Tod („death rate“) sowie Behandlungsergebnis unbekannt („transfer out“).

- Identifikation von verdächtigen Tuberkulosepatienten

Indikatoren:

- Anteil der sputumpositiven TB-Patienten an allen TB-Patienten liegt bei mindestens 60-70% (bis Ende Jahr 3)

Aktivitäten:

- Aufklärungsseminare in Gemeinden durchführen
- Gesundheitspersonal weiterbilden

- TB-Patienten werden korrekt diagnostiziert

Indikatoren:

- Anteil der neuen sputumpositiven TB-Patienten an allen TB-Patienten liegt bei mindestens 60-70% (bis Ende Jahr 3)
- mindestens 70% aller Sputumuntersuchungen auf *M. tuberculosis* entsprechen WHO-Standards (bis Ende Jahr 3)

Aktivitäten:

- Korrekte Sputumgewinnung der Patienten
- Laborpersonal weiterbilden in Sputumdiagnostik (Mikroskopie, Kulturen, Resistenztestung)
- Anlegen von Kulturen und Resistenztestung zumindest bei nach dreimonatiger Therapie weiterhin sputumpositiven Patienten
- Qualitätssicherungs- und Validierungsprogramm für Laboruntersuchungen einrichten
- Netzwerk zwischen den Laboratorien aufbauen

- TB-Patienten erhalten direkt überwachte Kurzzeitchemotherapie nach dem DOTS-Schema der WHO

Indikatoren:

- mindestens 80% aller TB-Patienten werden in der initialen Behandlungsphase (2-3 Monate) direkt überwacht (bis Ende Jahr 3)
- mindestens 85-95% aller sputumpositiven Patienten zeigen Sputumkonversion nach 2 Monaten (bis Ende Jahr 3)

Aktivitäten:

- Personalweiterbildung in Monitoring und Evaluierung des Heilungserfolges der TB-Patienten
- Behandlungsergebnisse bei TB-Patienten regelmäßig überwachen
- Allgemeine Checkliste für Supervision entwickeln und einführen, adaptiert an die Liste der Primary Health Care-Aktivitäten der Region (welche die Aufgaben der Gesundheitsversorgung regelt)
- Personalweiterbildung zur Patientenberatung und Aufklärung
- Bedarfsgerechte Versorgung mit Medikamenten sicherstellen

Indikatoren:

- mindestens 95% aller TB-Behandlungszentren haben ununterbrochen TB-Medikamente zur Kurzzeitchemotherapie zur Verfügung (bis Ende Jahr 3)
- Jahresbedarf an TB-Medikamenten ist auf Krai/Oblast (Gebiets)- und ¼ Jahresbedarf auf Rayon (Bezirks)-Ebene vorhanden (bis Ende Jahr 1)

Aktivitäten:

- Reservelager für TB-Medikamente auf Krai/Oblast-Ebene einführen
- Adäquate Medikamentenlagerung auf Rayon-Ebene etablieren
- Standardisierte Richtlinien zur Beschaffung von TB-Medikamenten einführen
- Personalweiterbildung zum Monitoring, Kalkulation von Medikamentennachschub (Krai/Oblast- und Rayonebene)
- Qualitätssicherung des (nationalen) TB-Kontrollprogramms auf Oblast-Ebene

Indikatoren:

- Regelmäßige Supervisionsbesuche der Gesundheitsstationen durch Fachpersonal
- Supervision enthält Elemente der Qualitätssicherung (bis Dezember 2003)

Aktivitäten:

- Supervisionsinhalte festlegen und als integrierte Maßnahme auf Rayon-Ebene verankern
- Regelmäßige Supervision
- Standardisierte Registrierung von TB-Patienten einführen und Personal darin weiterbilden

**5.15.4 Entwicklungspolitische Bedeutung**

Im Rahmen des Projektes soll die TB-Epidemie eingedämmt werden. Inwiefern die Projektziele langfristig erreicht werden können, hängt stark von der sozio-

ökonomischen Entwicklung sowie dem politischen Willen ab, das zusammengebrochene Gesundheitssystem wieder zu stärken. Dieses Projekt soll eng mit bereits bestehenden Projekten in der Russischen Föderation kooperieren und als Modell für andere Regionen und Nachbarländer dienen. Zielgruppen des Projektes sind sowohl die Allgemeinbevölkerung als auch Hochrisikogruppen, wie z.B. Gefängnisinsassen und Migranten. Es sollen in besonderem Maße die an offener Lungen-TB Erkrankten berücksichtigt werden.

### **5.15.5 Begleitmaßnahmen**

#### ***Fortbildung***

Begleitend sollte russischen Ärzten und Ärztinnen in Weiterbildung eine Möglichkeit gegeben werden, sich im Rahmen von Weiterbildungskursen fortzubilden.

Konzeptschwerpunkte sollten sein:

- Klinik: Diagnostik, Kontrolle und Therapie
- Labor: Mykobakteriendiagnostik unter Berücksichtigung der in der Russischen Föderation vorhandenen Methoden und Möglichkeiten

#### ***Geplante Zusammenarbeit mit anderen Institutionen***

Die Konzeptentwicklung, Vorbereitung, Durchführung und Evaluierung eines geplanten Vorhabens sollte eng mit der „Stop TB Control Initiative“ der WHO, dem Regionalbüro der WHO in Moskau und der „International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)“ abgestimmt werden. Die enge Kooperation mit dem Surveillance-Programm sowie bereits in der Russischen Föderation durchgeführten TB-Projekten der WHO ist von großer konzeptioneller Bedeutung.

### 5.15.6 Konkrete Berechnungen anhand der Region Voronezh

#### Medikamente

Ein großer Teil der Kosten wird durch den Ankauf von TB-Medikamenten entstehen. Als Berechnungsgrundlage wurde von 1.800 neuen Patienten pro Jahr ausgegangen. In dieser Zahl ist auch der bis zum Beginn des Projektes zu erwartende Anstieg an TB-Patienten berücksichtigt (+10%).

#### Behandlungsschema [nach 111]

Zugrunde gelegter Preis (Unicef price (+ 6%); Der free on board (FOB) Preis von durch UNICEF bestellten Gütern wird zuzüglich 6% kalkuliert):

Medikament	Dosierung in mg pro Tablette	Menge	Unicef Preis in U\$ (1€=1U\$)
H (Isoniazid)	300	1.000	8,45
R (Rifampicin)	300	1.000	56,20
Z (Pyrazinamid)	500	1.000	35,07
E (Ethambutol)	400	1.000	25,06
S (Streptomycin)*	1.000	100	28,64

\*zur Injektion, inklusive Spritze und Nadel

Die Verwendung von Kombinationspräparaten (z.B. H+R) würde einige wichtige Vorteile bieten: Das Risiko von Medikamentenresistenzen wird reduziert, indem Engpässe einzelner Medikamente vermieden werden, viele logistische Probleme minimiert werden, Ärzte häufiger eine effektive Therapie verschreiben, Fehlermöglichkeiten bei der Dosierung verringert werden und eine für den Patienten einfachere Therapie angeboten wird. Nachteile: Die Bioverfügbarkeit von Medikamenten (z.B. Rifampicin) kann bei Kombinationspräparaten reduziert sein, und diese sind noch geringfügig teurer (durch eine zu erwartende Reduktion der Medikamentenresistenzen wird insgesamt aber eine Kostenersparnis erwartet). Zudem sind individuelle Dosierungen nicht möglich (deshalb ist eine bestimmte Menge an Einzelpräparaten in jedem Programm erforderlich). Im folgenden werden als Berechnungsgrundlage die Kosten der Einzelpräparate zugrunde gelegt.

**Jährlich entstehende Kosten:****1. Behandlungskategorie I (Treatment Category I)**

(neue sputumpositive Lungen-TB, neue sputumnegative Lungen-TB mit ausgedehnter Parenchybeteiligung, neue Fälle schwerer extrapulmonaler TB) [111]: Patienten mit durchschnittlich 70 kg Körpergewicht [KG] (die Zahlen beschreiben den Zeitraum in Monaten, über den die nachfolgenden Medikamente eingenommen werden müssen; der Schrägstrich bedeutet, dass Medikamente alternativ eingesetzt werden können, z.B. E oder S):

a.) 2 HRZE/S + 4 HR    b.) 2 HRZE/S + 6 HE

a.)	Dosis in mg pro Tag	Behandlungsdauer in Tagen	Kosten in U\$=€
H	300	180	1,52
R	600	180	20,23
Z	2.000	60	8,42
E	1.200	60	4,51
Kosten pro Patient:			34,68
<b>Gesamtkosten für 1.800 Patienten:</b>			<b>62.424</b>

b.)	Dosis in mg pro Tag	Behandlungsdauer in Tagen	Kosten in U\$=€
H	300	240	2,03
R	600	60	6,74
Z	2.000	60	8,42
E	1.200	240	18,04
Kosten pro Patient:			35,23
<b>Gesamtkosten für 1.800 Patienten:</b>			<b>63.414</b>

Die Kosten für Medikamente zur Behandlung der neuen TB-Fälle sind demnach mit ca. 65.000 € pro Jahr zu veranschlagen.

## 2. Behandlungskategorie II (Treatment Category II)

(vorbehandelte sputumpositive Lungen-TB, Rückfall [relapse], Versagen der Behandlung [treatment failure], Behandlung unterbrochen [treatment after interruption]): Patienten mit durchschnittlich 70 kg KG

(2 SHRZE/1 HRZE + 5 HRE). Bei einem erwarteten Behandlungserfolg von  $\geq$  80% ist von 360 „retreatment cases“ pro Jahr auszugehen.

	Dosis in mg pro Tag	Behandlungsdauer in Tagen	Kosten in U\$=€
H	300	240	2,03
R	600	240	26,98
Z	2.000	90	12,63
E	1.200	240	18,04
S	1.000	60	17,18
Kosten pro Patient:			76,86
<b>Gesamtkosten für 360 Patienten (Heilungsrate 80%):</b>			<b>27.670</b>

Die Kosten der Behandlung dieser „retreatment cases“ sind demnach mit ca. 30.000 € pro Jahr zu veranschlagen.

## 3. Behandlungskategorie III (Treatment Category III)

(neue sputumnegative Lungen-TB nicht in Kategorie I enthalten, neue Fälle extrapulmonaler TB nicht in Kategorie I enthalten): Patienten mit durchschnittlich 70 kg KG (a. 2 HRZ + 4 HR; b. 2 HRZ + 6 HE). Hierbei ist von ca. 30% neuen Tuberkulosefällen auszugehen (n = 540 Fälle pro Jahr).

a.)	Dosis in mg pro Tag	Behandlungsdauer in Tagen	Kosten in U\$=€
H	300	180	1,52
R	600	180	20,23
Z	2.000	60	8,42
Kosten pro Patient:			30,17
<b>Gesamtkosten für 540 Patienten:</b>			<b>16.292</b>

b.)	Dosis in mg pro Tag	Behandlungsdauer in Tagen	Kosten in U\$=€
H	300	240	2,03
R	600	60	6,75
Z	2.000	60	8,42
E	1.200	180	13,53
Kosten pro Patient:			30,73
<b>Gesamtkosten für 540 Patienten:</b>			<b>16.594</b>

Die Kosten der Behandlung der Patienten in der Kategorie III sind demnach mit ca. 18.000 € pro Jahr zu veranschlagen.

Die jährlich zu veranschlagenden Gesamtkosten für Medikamente würden demnach ca. 113.000 €, zuzüglich 2% Inflationsrate, betragen.

Kategorie	Patienten	Kosten in €
I	1.800	65.000
II	360	30.000
III	540	18.000
<b>Gesamt</b>	<b>2.700</b>	<b>113.000</b>

Als „buffer stock“ (Buffer stock: Medikamentenreserve, um die kontinuierliche Versorgung mit TB-Medikamenten zu gewährleisten) sollte entsprechend den internationalen Richtlinien eine Medikamentenreserve für ein Jahr auf Krai/Oblast-Ebene (113.000 €) und eine Reserve für ¼ Jahr auf Rayon-Ebene (30.000 €) eingerichtet werden.

Bei einer Gesamtzahl von ca. 5.000 neuen und alten TB-Fällen (vgl. Prävalenz von ca. 200/100.000; Stichtag: Jahresende) in der Region Voronezh würden 2.700 Patienten den Kategorien I bis III zugeordnet und behandelt. Die zu Beginn des Projektes bereits anbehandelten TB-Patienten sollten vorerst nicht in das Programm integriert werden, sondern, bis zur erfolgreichen Etablierung des Projektes, entsprechend den in der Russischen Föderation bestehenden Strukturen und Programmen weiter-

behandelt werden. Dadurch wäre u.a. ein direkter Vergleich der Ergebnisse der unterschiedlichen Therapieschemata möglich. Problematisch sind die in diesen Berechnungen nicht enthaltenen verbleibenden 2.300 Tuberkulosekranken, da sie sich u.a. aus chronischen, wiederbehandelten sowie MDR-TB Fällen zusammensetzen. Die vorliegenden Daten aus Voronezh Oblast erlauben auch aufgrund der unterschiedlichen TB-Kategorien keine zuverlässigen Aussagen. Die Behandlung dieser Patienten verlangt auch ein bereits etabliertes Monitoring- und Evaluierungssystem. Es ist aber von einer MDR-Rate von 5-15% auszugehen. Für diese Patienten ist die medikamentöse Behandlung um ein Vielfaches teurer.

Im Rahmen eines Projektes sollte die Behandlung dieser Patientengruppe nach erfolgreicher Etablierung eines zuverlässigen Monitoringsystems (regelmäßige Sputum- und Kulturdiagnostik) bei genauer Datenlage angestrebt werden. Die zu erwartenden Kosten sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht genau zu beziffern, da sie stark von der jeweiligen Resistenz abhängen. Es ist aber davon auszugehen, dass sie oberhalb der Kosten der Behandlung der Treatment-Category II liegen.

<b>Treatment Category II:</b>
Kosten/Patient: 76,86 €
<b>Kosten für 2.300 Patienten: 176.778 €</b>

Die Kosten der Behandlung der bestehenden 2.300 TB-Fälle würden sich demnach auf circa 180.000 € belaufen. Im Vergleich zu den entstehenden Kosten der Behandlung neuer sputumpositiver Lungentuberkulosen in der Treatment Category I sind die Behandlungskosten in dieser Gruppe mindestens zweifach höher.

### **5.15.7 Labor**

#### **Mikroskope**

Für die flächendeckende Versorgung der Bevölkerung mit Mikroskopen wird ein Mikroskop pro 100.000 Einwohner als ausreichend erachtet. Bei einer Bevölkerung von 2,5 Millionen wären also 25 Mikroskope erforderlich. Im Rahmen der Hilfsprojekte von 1994 und 1996 wurde die Region mit 10 Fluoreszenzmikroskopen ausgestattet, so dass noch 15 weitere Mikroskope bereitgestellt werden müssten. Diese sollten nach Möglichkeit vor Ort gekauft werden, da diese Mikroskope dem Personal vertraut

sind. Bei einem anzunehmenden Preis von 600 U\$ (600 €) pro Mikroskop würden sich die Gesamtkosten auf ca. 10.000 € belaufen (z.B. Firma Lomo in Moskau).

### **Labormaterialien**

Die jährlich entstehenden Kosten der für den Laborbetrieb benötigten Materialien würden sich voraussichtlich auf ca. 12.000 € belaufen. Insgesamt wäre also im ersten Jahr des Projekts mit Laborkosten in Höhe von ca. 25.000 € zu rechnen. In den Folgejahren wäre von 12.000 €, zzgl. 2% Inflationsausgleich, auszugehen.

#### **5.15.8 Training des Personals**

Für die Ausbildung des Personals vor Ort wäre die Durchführung von Trainingsprogrammen erforderlich, die internationale Methoden der Diagnostik und Behandlung vermitteln. Die Aus- und Weiterbildung sollte im Rahmen von Seminaren in der Russischen Föderation erfolgen und folgende Gruppen umfassen:

- Supervisoren und Koordinatoren
- Ärztliches Personal
- Laborpersonal auf Oblast-Ebene
- Pro Rayon soll je ein Mikroskopist sowie eine Ersatzperson trainiert werden
- Personal, das stationär und ambulant im TB-Bereich arbeitet (Pflegepersonal etc.)

Wichtig ist vor allem auch, dass die Ausbildung des einheimischen medizinischen Personals nach modernen, auf die jeweiligen Gegebenheiten angepassten Standards ausgerichtet wird, denn nur so können langfristige Veränderungen erreicht werden. Die Ausbildung soll sich an den WHO-Standards orientieren, und als Ausbildungsgrundlage sollen u.a. die Trainingsmodule der WHO [108,109] dienen. Das ärztliche Personal soll insbesondere in folgenden Bereichen geschult werden: Tuberkulosebehandlung im Rahmen von DOTS, Registrierung von Tuberkulosedaten und Umgebungsuntersuchungen bei neuen, infektiösen Fällen. In der Ausbildung des auch im ambulanten Bereich tätigen Pflegepersonals soll besonderer Wert auf die Identifikation und Überweisung von TB-Patienten, die direkt überwachte Therapie (DOT), die Registrierung von Tuberkulosedaten sowie „default tracing“ (Aufspüren von Therapieabbrechern) gelegt werden. Die zu berücksichtigenden Inhalte im Laborbereich

sind u.a. die Ziehl-Neelsen Färbung, Kulturdiagnostik und Sensitivitätstestung (Labormodule I – III [112,112,114]) an wenigen Schwerpunktzentren. Ein Trainingsplan muss erstellt werden, der die besonderen Gegebenheiten in der Russischen Föderation berücksichtigt und sich an WHO-Standards orientiert. Die durchzuführenden Seminare à 25 Teilnehmer sollen nach Möglichkeit in der Russischen Föderation stattfinden. Es ist von 50-100 auszubildenden Personen auszugehen. Die entstehenden Kosten pro Seminar betragen ca. 15.000 US\$ (15.000 €) für vier Tage inklusive Reisekosten, Übernachtung, Facilitator/Ausbilder. Insgesamt wäre somit von Kosten in Höhe von 30-60.000 € pro Jahr für die Ausbildung auszugehen.

#### 5.15.9 Kostenaufstellung für die Jahre 1-3

<b>Jahr 1:</b>	Kosten in €, Jahr 1	Kosten in €, Jahr 2 (zzgl. 2 %)	Kosten in €, Jahr 3 (zzgl. 4 %)
Medikamente	113.000	113.000	113.000
„Buffer Stock“	143.000		
Labormaterialien	12.000	12.000	12.000
Mikroskope	10.000		
Training	30-60.000	30-60.000	30-60.000
<b>Gesamt:</b>	<b>308-338.000</b>	<b>155-185.000</b>	<b>155-185.000</b>

Die in den ersten drei Jahren entstehenden Kosten für Medikamente, Material und Training würden sich demnach auf **ca. 750.000 €** belaufen. Zusätzliche Kosten (Personalkosten), die in der Aufstellung noch nicht berücksichtigt sind, würden für drei Jahre voraussichtlich umfassen:

Projektkoordination (1 BAT 1b (160.000 €) sowie ½ Sekretariatsstelle (100.000 €))	260.000 €
Personal für Planung und Durchführung vor Ort (Kurzzeiteinsätze in Fachkraftmonaten, 6-9 FKM*)	100.000 €
Personal vor Ort (10 lokale Fachkräfte angepasst an die ministerielle Struktur; à 250-500 €/Monat)	140.000 €
<b>Gesamt:</b>	<b>500.000 €</b>

\*1 Fachkraftmonat (FKM) entspricht 21 Tagen. Die Kosten belaufen sich auf 8-18.000 €/FKM

Somit würden sich die zu erwartenden Gesamtkosten des Projektes für die ersten drei Jahre auf ca. 1,25 Millionen € belaufen. In diesen Berechnungen sind bisher kei-

ne Kosten für Präventionsmaßnahmen enthalten. Nach erfolgreicher Etablierung des Monitoring-Systems wäre zu überlegen, inwiefern die in diesen Berechnungen nicht enthaltenen verbleibenden 2.300 Tuberkulosekranken, die sich u.a. aus chronischen, wiederbehandelten sowie MDR-TB Fällen zusammensetzen, in das Programm integriert werden können. Die dafür einmalig entstehenden Kosten sind in der Aufstellung bisher nicht berücksichtigt. Weiterhin muss die Einbeziehung der an Tuberkulose erkrankten Gefängnisinsassen sowie der Patienten mit einer MDR-TB angestrebt werden.

### **Zeitplanung**

Die Zeitplanung bezieht sich auf eine Projektdauer von drei Jahren. Es ist aber davon auszugehen, dass der Bedarf für einen Zeitraum von mindestens zehn Jahren weiter bestehen wird. Insofern sollte bei erfolgreicher Etablierung des Pilotprojektes eine Verlängerung und möglicherweise eine Ausdehnung des Projektes auf andere Regionen angestrebt werden.