

**Aus dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

Epidemiologie und Kontrolle der Tuberkulose in der Russischen Föderation

–
**Eine Analyse und Neubewertung von Routinedaten nach Standards und
Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Florian Michael Marx

aus Erfurt

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Hahn
 2. Prof. Dr. med. H. U. Wahn
 3. Prof. Dr. R. Loddenkemper

Datum der Promotion: 08.04.2011

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	5
1.1. GESCHICHTE UND BEDEUTUNG DER TUBERKULOSE	5
1.2. EPIDEMIOLOGIE DER TUBERKULOSE WELTWEIT UND IN DEUTSCHLAND	6
1.3. STRATEGIEN UND PRINZIPIEN DER TUBERKULOSEKONTROLLE	7
1.3.1. <i>Die internationale Kontrollstrategie „DOTS“</i>	7
1.3.2. <i>Die Stop TB Strategy der WHO</i>	8
1.3.3. <i>Resultate der globalen Tuberkulosekontrolle bis dato</i>	9
1.4. EPIDEMIOLOGIE UND KONTROLLE DER TUBERKULOSE IN RUSSLAND.....	10
1.4.1. <i>Russland in der Phase der Transition</i>	10
1.4.2. <i>Epidemiologie der Tuberkulose seit Beginn der 90er Jahre</i>	10
1.4.3. <i>Einführung der DOTS-Strategie und ihre Ergebnisse in Russland</i>	12
1.5. CHARAKTERISTIKA UND BESONDERHEITEN DER TUBERKULOSEKONTROLLE IN RUSSLAND	13
1.5.1. <i>Tuberkulosespezifisches Kontroll- und Versorgungssystem</i>	13
1.5.2. <i>Bevölkerungsscreening für Tuberkulose</i>	13
1.5.3. <i>Schwerpunkt auf Röntgenbefunden für die Diagnosestellung und Klassifizierung</i> ...	14
1.5.4. <i>Individualisierte vs. standardisierte Behandlung in stationären Einrichtungen</i>	14
1.5.5. <i>Hohe Prävalenz multiresistenter Erreger</i>	14
1.5.6. <i>Finanzierung der Tuberkulosekontrolle, stationäre Versorgung und Gesundheitssystemreform</i>	15
1.6. ZUR VERWENDUNG VON ROUTINEDATEN FÜR DIE TUBERKULOSEKONTROLLE.....	16
1.6.1. <i>WHO Task Force on Tuberculosis Impact Measurement</i>	16
1.6.2. <i>Neue WHO-Standards zur systematischen Analyse von Meldedaten</i>	17
2. PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT	19
2.1. ZUR NOTWENDIGKEIT EINER ANALYSE UND NEUBEWERTUNG DER MELDEDATEN IN DER RUSSISCHEN FÖDERATION	19
2.2. ZIELE DER ARBEIT	20
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1. MATERIAL	23
3.1.1. <i>Zu Organisation und Indikatoren des russischen Tuberkulose-Meldewesens</i>	23
3.1.2. <i>Zeitraum der Untersuchung</i>	24
3.1.3. <i>Verwendete Primärdaten und Datenquellen für Hauptziel 1+2</i>	25
3.1.4. <i>Verwendete Primärdaten und Datenquellen für Hauptziel 3</i>	26
3.1.5. <i>Verwendete Sekundärdaten</i>	26
3.2. METHODEN DER DATENANALYSE UND DARSTELLUNG.....	28
3.2.1. <i>Trend der Tuberkulose in der Russischen Föderation und Stabilität der Melderate</i>	28
3.2.2. <i>Untersuchung der Vollständigkeit regionaler Fallberichte</i>	29
3.2.3. <i>Untersuchung der Validität der Erfassung einzelner Fallgruppen</i>	30
3.2.4. <i>Zur Analyse der Meldedaten der aktiven Fallidentifizierung</i>	31
3.2.5. <i>Untersuchung der geografischen Verbreitung der Tuberkulose</i>	31
3.2.6. <i>Untersuchung der stationären Bettenkapazität</i>	34
3.2.7. <i>Untersuchung der stationären Gesundheitsversorgung für Tuberkulose</i>	35
3.2.8. <i>Vergleich der Charakteristika in DOTS- vs. Non-DOTS Regionen</i>	36

4. ERGEBNISSE.....	37
4.1. TREND UND STABILITÄT DER TUBERKULOSE-RATE VON 1992 BIS 2006	37
4.2. VOLLSTÄNDIGKEIT REGIONALER FALLBERICHTE	39
4.3. VALIDITÄT DER BERICHTERSTATTUNG EINZELNER FALLGRUPPEN.....	40
4.4. EINFLUSS DER BEVÖLKERUNGSSCREENINGS AUF DIE TUBERKULOSE-RATE	47
4.5. GEOGRAFISCHE VERTEILUNG DER TUBERKULOSE-EPIDEMIE IN RUSSLAND	49
4.6. BEHANDELTE TUBERKULOSE-FÄLLE UND STATIONÄRE BETTENKAPAZITÄT.....	55
4.7. STATIONÄRE GESUNDHEITSVERSORGUNG 2001 UND VERHÄLTNISSMÄßIGKEIT ZUM MEDIZINISCHEN BEDARF.....	57
4.7.1 <i>Durchschnittliche Krankenhausverweildauer der Patienten im Jahr 2001</i>	57
4.7.2 <i>Stationäre Einweisungen als Maß für die stationäre Versorgung</i>	57
4.7.3 <i>Bettentage als Maß für die stationäre Versorgung</i>	59
4.8. TUBERKULOSE-BETTENBELEGUNG IN DEN VERWALTUNGSREGIONEN 2001	60
4.9. BETTENDURCHSATZ UND VERWEILDUER IN TUBERKULOSEKRANKENHÄUSERN	61
4.10. VERGLEICH VON REGIONEN MIT INTERNATIONALER STRATEGIE (DOTS) VS. REGIONEN MIT TRADITIONELLER TUBERKULOSE-GESUNDHEITSVERSORGUNG	62
5. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	63
5.1. ZUR VOLLSTÄNDIGKEIT UND VALIDITÄT DER MELDEDATEN IN RUSSLAND.....	63
5.2. ZUR BEDEUTUNG VON REIHENUNTERSUCHUNGEN FÜR DIE ÜBERWACHUNG UND KONTROLLE DER TUBERKULOSE	69
5.3. ZUR GEOGRAFISCHEN VERBREITUNG DER TUBERKULOSE IN RUSSLAND	71
5.4. ZUR STATIONÄREN BEHANDLUNG DER TUBERKULOSE, BETTENKAPAZITÄT UND GESUNDHEITSSYSTEMREFORM	72
5.5. EINSCHRÄNKUNGEN DER VORLIEGENDEN ARBEIT	75
5.6. ÜBERBLICK: ZUR SITUATION DER TUBERKULOSE IN RUSSLAND.....	77
5.7. GESAMTFAZIT: BEITRAG DER STUDIE ZUR ERFORSCHUNG UND KONTROLLE DER TUBERKULOSE IN RUSSLAND	79
ZUSAMMENFASSUNG.....	80
GLOSSAR.....	84
LITERATURVERZEICHNIS	88
DANKSAGUNG.....	96
CURRICULUM VITAE.....	98
PUBLIKATIONSLISTE.....	99

Hinweis: Eine Übersicht über die im Rahmen der Arbeit verwendeten Begriffe und ihre Erläuterung findet sich im „Glossar“ auf Seite 84.

1. Einleitung

1.1. Geschichte und Bedeutung der Tuberkulose

Tuberkulose, die „weiße Pest“, hat wie kaum eine andere Krankheit das Schicksal der Menschheit über Jahrtausende beeinflusst. Sie ist die Krankheit, an der, betrachtet auf die gesamte Menschheitsgeschichte, wohl die meisten Menschen verstarben.

Jüngste Erkenntnisse lassen vermuten, dass die Evolution und Verbreitung der Tuberkulose eng mit der Entwicklungsgeschichte des Menschen und den frühgeschichtlichen Migrationsbewegungen verbunden sind. Der „Beijing“ Stamm, ein heute weltweit verbreiteter Bakterienstamm, soll vor 30.000-40.000 Jahren in Zentralasien in der Population „Homo sapiens sapiens K-M9“ entstanden sein. Er verbreitete sich anschließend vor ca. 20.000-30.000 Jahren in Sibirien und vor 4.000-10.000 Jahren in ganz Ostasien. Vermutet wird eine spätere Ausbreitung der Tuberkulose durch die Mongolenkriege im 12. Jahrhundert nach Eurasien und vor etwa 300 Jahren durch den Seehandel nach Indonesien und Südafrika [1].

Die ersten Funde zur Tuberkulose gehen auf das alte Ägypten zurück. Wirbelsäulenfragmente ägyptischer Mumien aus dem Jahr 2400 v. Chr. zeigten Untersuchungen zufolge eindeutige Zeichen tuberkuloseartiger Schädigung.

Der Begriff „Phthisis“ (griech.: Auszehrung) findet sich erstmals in der griechischen Literatur. Der Arzt Hippokrates beschreibt ca. 460 v. Chr. die Phthisis als meistverbreitete Krankheit dieser Zeit. Er stellte fest, dass sie fast immer einen tödlichen Ausgang nimmt. Erst im 17. Jahrhundert wurde die Tuberkulose erstmals pathologisch und anatomisch exakt beschrieben (Sylvius, 1679). Noch später, im Jahr 1882, gelang es dem Berliner Arzt und Mikrobiologen Robert Koch, den Erreger der Tuberkulose nachzuweisen. Sanatorien-Netzwerke v.a. in Europa und in den Vereinigten Staaten dienten in der Folgezeit einerseits zur Isolation der Erkrankten, andererseits zur unterstützenden Heilbehandlung. Neben Verbesserungen der sozialen und hygienischen Bedingungen führten neue chirurgische Behandlungsmethoden im 19. Jahrhundert, die Entdeckung der Röntgentechnik (Konrad Röntgen, 1895) und die Entwicklung des Bacillus-Calmette-Guérin-Impfstoffs (BCG; Albert Calmette und Camille Guérin, 1921) zu andauernden Verbesserungen der Diagnostik, Prävention und Therapie. Das erste antituberkulotisch wirksame Medikament, Streptomycin (Selman Waksman), ermöglichte seit seiner Erstanwendung 1944 eine deutliche Senkung der

Tuberkulosemortalität in den Industrieländern.* Nationale BCG-Impfprogramme wurden in den meisten Industrieländern in den 60er Jahren eingeführt. Die Weiterentwicklung einer wirksamen antituberkulotischen Therapie und die fortwährende Verbesserung der sozialen und hygienischen Standards in den Industrieländern führten dort als Konsequenz zu einem deutlichen Rückgang der Tuberkulosemorbidity und -mortalität in den 80er und 90er Jahren. Allerdings kam es seit Ende der 80er Jahre in den Entwicklungs- und Schwellenländern Afrikas, Asiens und Südamerikas sowie in den Staaten der ehemaligen Sowjetunion zu einem steilen Anstieg der Fall- und Sterbezahlen. Im Jahr 1994 erklärte deshalb die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Tuberkulose zum globalen Notstand [2].

1.2. Epidemiologie der Tuberkulose weltweit und in Deutschland

Auch 128 Jahre nach Entdeckung ihres Erregers durch Robert Koch bleibt die Tuberkulose eine der weltweit am meisten verbreiteten und gefährlichsten Infektionskrankheiten.

Laut Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkrankten 2007 weltweit 9,3 Millionen Menschen an Tuberkulose. Davon entfielen etwa 4,1 Millionen (44%) auf neue sputumpositive Fälle. Etwa 1,4 Millionen Tuberkulosefälle waren gleichzeitig mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert. Laut WHO starben 2007 mehr als 1,7 Millionen Menschen an der Tuberkulose. Etwa eine halbe Million Fälle litt 2007 an einer durch multiresistente (multi-drug resistant; MDR) Erreger bedingten Tuberkulose [3].

Im Jahr 2007 betrug die geschätzte globale Inzidenz der Tuberkulose 139 pro 100.000 Menschen. Sie erreichte im Jahr 2003 einen Höhepunkt und ist seitdem stabil bzw. leicht abnehmend. Dagegen nimmt die absolute Zahl der Tuberkulosefälle aufgrund des Bevölkerungswachstums weiter zu [3]. Fast 90% der Fälle treten jedes Jahr allein in Asien (Südostasien und Westpazifik) und Afrika auf. Zwölf der 15 Länder mit der höchsten Tuberkuloseinzidenz per capita liegen im südlichen Afrika (Abbildung 1.1).

In der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahr 2007 insgesamt 5.020 Tuberkulosefälle registriert. Dies waren 6,1 Fälle pro 100.000 Einwohner. Etwa 43% der in Deutschland registrierten Fälle waren im Ausland geboren, davon etwa ein Fünftel in den Staaten der ehemaligen Sowjetunion. Offiziell verstarben 139 Menschen an Tuberkulose. Der Trend der Tuberkuloserate ist wie in den meisten Industriestaaten in den letzten Jahren rückläufig [4].

* Der Autor dieser Arbeit möchte an dieser Stelle anmerken, dass das Medikament in den 60er Jahren auch seiner Großmutter in einem mitteldeutschen Sanatorium das Leben rettete.

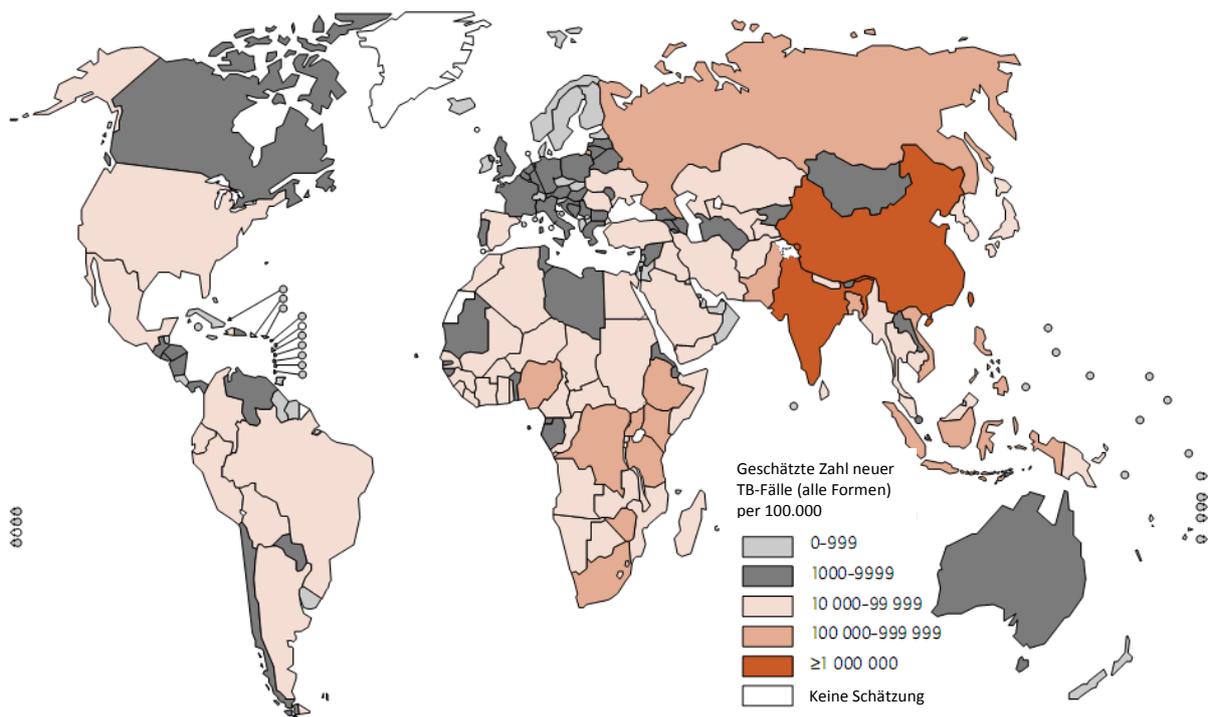


Abb. 1.1: Geschätzte Inzidenz der Tuberkulose im Jahr 2007. (Quelle:[3])

1.3. Strategien und Prinzipien der Tuberkulosekontrolle

1.3.1. Die internationale Kontrollstrategie „DOTS“

Angesichts hoher Fall- und Sterbezahlen erklärte die WHO die Tuberkulose im Jahr 1994 zum globalen Notstand [2]. Gleichzeitig wurde mit der „Directly Observed Therapy, Short Course“-Strategie (DOTS) ein Instrument zur weltweiten Tuberkulosekontrolle entwickelt [5]. Die DOTS-Strategie besteht aus fünf Hauptkomponenten (Siehe auch Tabelle 1.01): (1) Politischer Unterstützung zur Bekämpfung der Tuberkulose, verbunden mit der Einführung und Finanzierung nationaler Kontrollprogramme, (2) der Identifizierung kontagiöser Fälle auf der Basis einer qualitätsgesicherten Labordiagnostik, (3) der standardisierten Therapie, wobei die Einnahme der Medikamente überwacht werden soll, (4) der Sicherstellung der Versorgung mit Medikamenten und (5) der Registrierung von Fällen, Dokumentation der Behandlung und regelmäßigen Evaluierung des Kontrollprogramms.

Eng verbunden mit diesen Komponenten sind die Ausbildung von Spezialisten für Tuberkulosekontrolle, Ärzten, Pflege- und Laborpersonal sowie die Ausstattung von Laboren. Die WHO und ihre Partner assistieren dabei den Ländern bei der Umsetzung der DOTS-Strategie im Rahmen von nationalen Kontrollprogrammen [6].

Bis 2006 wurde die DOTS-Strategie in 184 Ländern eingeführt, u.a. in allen 22 sogenannten *High Burden Countries** – mit teils bemerkenswertem Erfolg: In vielen Ländern, darunter Bangladesch, China, Peru und Marokko [7-10], führte die DOTS-Strategie zu hohen Heilungsraten und einer Reduzierung der Sterblichkeit.

Die internationale Strategie ermöglicht darüber hinaus eine kontinuierliche Dokumentation und Überwachung der weltweiten Trends der Tuberkulose seit Mitte der 90er Jahre.

Tabelle 1.01: Kernelemente der DOTS-Strategie (Quelle: WHO)

- (1) Politische Unterstützung mit steigender und nachhaltiger Finanzierung der Tuberkulosekontrolle**
- (2) Identifizierung von Tuberkulosefällen durch qualitätsgesicherte bakteriologische Diagnostik**
- (3) Standardisierte und überwachte Therapie mit Unterstützung der Patienten**
- (4) Kontinuierliche Verfügbarkeit von Medikamenten**
- (5) Standardisierte Meldung und Erfassung von Tuberkulosefällen und Überwachung der Behandlungsergebnisse**

1.3.2. Die *Stop TB Strategy* der WHO

Die Zentrale der weltweiten Kontrolle und Bekämpfung der Tuberkulose ist die im Jahr 2000 gegründete *Stop TB Partnership*, eine Vereinigung aus WHO, internationalen Donoren, Nichtregierungsorganisationen (NGOs) und Mitgliedsländern mit Sitz am Stop TB Department der WHO in Genf. Die *Stop TB Partnership* koordinierte die Entwicklung eines *Global Plan to Stop TB* (2000-2005) und war maßgeblich an der Entwicklung des Folgeplans (2006-2015) beteiligt [11].

Basierend auf dem Konzept und den Erfahrungen der DOTS-Strategie, wurde die „Stop TB-Strategy“ entwickelt. Ihre Inhalte richten sich vermehrt nach den aktuellen Herausforderungen im weltweiten Kampf gegen Tuberkulose:

Die Ausweitung von DOTS (1) bleibt Kernelement dieser Strategie. Darüber hinaus beinhaltet sie Maßnahmen und Programme zur Kontrolle von Tuberkulose-HIV-Koinfektionen (2), zur Stärkung von Gesundheitssystemen in den Ländern (3), zur Einbeziehung aller Akteure der Gesundheitsversorgung mittels *Public-Private Partnerships* (4), zur Stärkung der Rolle von Patienten in Kommunen und Gemeinden (5) und Förderung der Tuberkuloseforschung (6).

* High Burden Countries: 22 Länder mit den weltweit höchsten absoluten Zahlen geschätzter Tuberkulosefälle (WHO).

Größter Geldgeber ist der “*Global Fund to Fight HIV, Tuberculosis and Malaria*“, welcher in den sechs bisher abgeschlossenen Projektrunden (2002-2006) ca. 900 Millionen Euro für Tuberkuloseprogramme weltweit zur Verfügung gestellt hat. Davon flossen etwa 52% der Mittel weltweit in DOTS- und 22% in TB/HIV- sowie MDR-TB-Programme [12].

Die Ziele der *Stop TB Strategy* orientieren sich am *Millennium Development Goal (MDG) 6* und den durch die *Stop TB Partnership* vorgegebenen Zielen (Tabelle 1.02).

Tabelle 1.02: Internationale Ziele der Tuberkulosekontrolle (Quelle: *WHO/Stop TB*)

Ziele (<i>Targets</i>) und Indikatoren aus MDG 6	Ziele der Stop TB Partnership
<p>MDG6: Bekämpfung von HIV/AIDS, Malaria und anderen Krankheiten</p> <p>Target 8: Aufhalten bzw. Rückgang der Inzidenz von Malaria und anderen großen Krankheiten bis 2015</p> <p>Indikator 23: Tuberkuloseprävalenz und -mortalität</p> <p>Indikator 24: Anteil der Tuberkulosefälle, die unter der DOTS-Strategie identifiziert und geheilt werden</p>	<p>Bis 2005: Mindestens 70% der infektiösen Tuberkulosefälle sollen (unter der DOTS-Strategie) identifiziert und mindestens 85% dieser Patienten geheilt werden.</p> <p>Bis 2015: Die weltweite Tuberkuloseprävalenz und Sterblichkeit der Tuberkulose soll auf 50% gegenüber der Werte von 1990 gesenkt werden. Spezifisch bedeutet dies eine Senkung der weltweiten Prävalenz auf 155 pro 100.000 oder geringer und der Sterberate auf 14 pro 100.000 oder geringer bis 2015 (inklusive der Fälle mit HIV-TB-Koinfektion). Die Zahl der Tuberkulose-assoziierten Sterbefälle soll 2015 weniger als 1 Million [pro Jahr] betragen, inklusive der Sterbefälle mit HIV-TB-Koinfektion.</p> <p>Bis 2050: Die weltweite Inzidenz der Tuberkulose soll weniger als 1 Fall pro 1 Million Menschen pro Jahr betragen.</p>

1.3.3. Resultate der globalen Tuberkulosekontrolle bis dato

Das Jahr 2007 markierte einen Meilenstein in der globalen Tuberkulosekontrolle hinsichtlich der gesetzten Ziele. So überstieg die Rate des Behandlungserfolgs weltweit mit 86% aller behandelten neuen sputumpositiven Fälle erstmals das ursprünglich für das Jahr 2005 festgelegte Ziel von 85%. Die Behandlungserfolge waren deutlich höher in der WHO-Region West-Pazifik (92%) und Südostasien (88%), dagegen deutlich geringer in den WHO-Regionen Afrika (79%) und Europa (69%) [13].

Weltweit konnten im selben Jahr etwa 2,5 Millionen neue sputumpositive Tuberkulosefälle unter DOTS identifiziert werden. Dies entsprach 63% der geschätzten Zahl neuer Fälle [3].

Während der Behandlungserfolg im globalen Durchschnitt 2007 also zufriedenstellend war, verfehlt die Identifizierung sputumpositiver Tuberkulosefälle unter DOTS weiterhin die Zielvorgabe von 70%. Beide Ziele wurden in der Region West-Pazifik und in 26 einzelnen Ländern erreicht, darunter in drei von 22 *High Burden Countries*: in China, in den Philippinen und in Vietnam [3, 13].

1.4. Epidemiologie und Kontrolle der Tuberkulose in Russland

1.4.1. Russland in der Phase der Transition

Die Russische Föderation hat eine Fläche von 17 Millionen km² und ist somit das größte Land der Erde. Die derzeit ca. 139.390.000 Einwohner des Landes gehören über 90 Ethnien an [14]. Seit dem Ende der Sowjetunion im Jahr 1990 befand sich das junge Russland in einer Phase der tiefgreifenden politischen, ökonomischen und soziokulturellen Transition.

Einem Zusammenbruch der Wirtschaft in den frühen 90er Jahren folgten Finanzkrisen und steigende Inflation, hohe Arbeitslosigkeit sowie sinkende Gehälter und Lebensstandards. Fast ein Drittel der Bevölkerung lebte in den 90er Jahren von einem Einkommen unterhalb des Existenzminimums. Wachsende Armut, soziale Ungleichheit und eine Verschlechterung der Gesundheitsversorgung führten zu demografischen Veränderungen und einer dramatischen Verschlechterung der gesundheitlichen Situation in der Bevölkerung [15]. Durch die steigende Gesamtmortalität fiel die Bevölkerungszahl von 1992 um 3,5 Millionen auf ca. 144,8 Millionen im Jahr 2000. Die Lebenserwartung fiel besonders bei Männern bedingt durch Drogen- und Alkoholkonsum rapide ab und erreichte 1994 einen Tiefpunkt [16, 17]. Gleichzeitig stieg die Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen [17, 18], externe Verletzungen und Vergiftungen sowie Krebserkrankungen [19], die bis heute die Haupttodesursachen darstellen. Zudem kam es zu einem steilen Anstieg der Inzidenz von Infektionskrankheiten, wie AIDS, Tuberkulose und Diphtherie [20, 21].

1.4.2. Epidemiologie der Tuberkulose seit Beginn der 90er Jahre

Nach einem über Jahrzehnte rückläufigen Trend kam es mit dem politischen Ende der Sowjetunion zu einem steilen Wiederanstieg der Tuberkulosezahlen. Die Epidemie erreichte im Jahr 2000 ihren Höhepunkt mit etwa 120.000 registrierten Fällen und 30.000 Todesfällen [22]. Betroffen waren vor allem junge männliche Erwachsene [23].

Die geografische Verbreitung der Tuberkulose in der Russischen Föderation ist bisher wenig untersucht. Berichte aus Sibirien und dem Kaukasus beschreiben in den letzten Jahren hohe, teilweise stark zunehmende Tuberkuloseraten entgegen einem Stabilisierungstrend [24-26].

Als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer pulmonalen Tuberkulose in Russland wurden beschrieben: Armut und Arbeitslosigkeit, Drogenkonsum, Diabetes mellitus, vorangegangener Aufenthalt in Gefängnissen, Tuberkulose eines Verwandten im Haushalt, das Trinken nichtpasteurisierter Milch sowie geringer Lebensraum (pro Person) [27]. Ein stark erhöhtes Tuberkuloserisiko findet sich zudem bei Ärzten und medizinischem Personal in russischen Tuberkuloseeinrichtungen und -laboren [28, 29].

Als Risikofaktoren für den Tod an Tuberkulose in Russland (während einer Behandlung) wurden beschrieben: Obdachlosigkeit, Arbeitslosigkeit, fortgeschrittene Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, Drogenkonsum sowie diverse Begleiterkrankungen [30, 31].

Laut Schätzung der WHO erkrankten im Jahr 2007 ca. 157.000 Personen in der Russischen Föderation an Tuberkulose, bzw. 110 pro 100.000 Einwohner. Etwa 43% dieser Fälle waren demnach neue sputumpositive Fälle. Tatsächlich registriert wurden in der Russischen Föderation im selben Jahr 127.338 Tuberkulosefälle, bzw. 89 pro 100.000. Dies waren etwa 81% der geschätzten Zahl inzidenter Fälle. Von den registrierten Fällen waren 118.367 (93%) neue, also nicht zuvor behandelte Fälle und 8.971 (7%) Rezidive bzw. vorbehandelte Fälle.

Laut offiziellen Angaben starben im Jahr 2007 rund 26.000 Menschen an Tuberkulose, bzw. 18,4 pro 100.000 Einwohner. Tabelle 1.03 zeigt die wichtigsten Daten zur Epidemiologie der Tuberkulose in Russland im Vergleich zu Deutschland.

Sehr hoch ist die Zahl der Tuberkulosefälle in Haftanstalten Russlands: Ende 2006 waren ca. 47.000 Patienten in russischen Gefängnissen bzw. in Untersuchungshaft gemeldet [32]. Die Melderate ist jedoch, nach fast vierfachem Anstieg in den 90er Jahren, seit einigen Jahren rückläufig [33]. Im Jahr 2006 war sie mit 1.285 neuen Fällen pro 100.000 Gefangene noch mehr als 18-mal so hoch wie im zivilen Bereich. Als Risikofaktoren für Tuberkulose in Gefängnissen wurden u.a. Überfüllung und illegaler Drogenkonsum beschrieben [34].

Tabelle 1.03: Eckdaten der Tuberkulose in Russland und Deutschland (2007); Quelle: WHO, RKI

Tuberkulose 2007	Russland	Deutschland
Einwohner	142.499.000	82.218.000
Gemeldete Tuberkulosefälle		
- absolut	127.338	5.020
- Rate pro 100.000 Einwohner	89,4	6,1
Neue pulmonale Tuberkulosefälle		
- absolut	106.663	3.932
- Anteil laborbestätigter Fälle (%)	44,3	75,9
Multiresistente (MDR-) Tuberkulose		
- Resistenztests (% gemeldeter Tuberkulosefälle)	35.198 (27,6)	3.242 (64,6)
- MDR-Fälle (% getesteter Fälle)	5.297 (15,0)	66 (2,0)
Tuberkulose und HIV		
- HIV ⁺ Tuberkulosefälle (% getesteter Fälle)	2.401 (2,7)	-
Tuberkulosemortalität		
- absolut (Sterbefälle)	~26.200	201
- Rate pro 100.000 Einwohner	18,4	0,2

Russland liegt nach Angaben der WHO auf Rang 11 der 22 sogenannten *High Burden Countries* weltweit (nach geschätzter Zahl neuer Tuberkulosefälle 2007, vgl. [3]). Seine geopolitische Bedeutung und die Nähe zur Europäischen Union erwecken auch hinsichtlich der Bekämpfung von Infektionskrankheiten zunehmend die Aufmerksamkeit der internationalen Gemeinschaft.

1.4.3. Einführung der DOTS-Strategie und ihre Ergebnisse in Russland

Mitte der 90er Jahre wurden in verschiedenen Regionen Russlands Pilotprojekte gestartet, um das von der WHO entwickelte Modell der Tuberkulosebehandlung und -kontrolle, „DOTS“, einzuführen [35-37]. (Siehe Abbildung 1.2.)

Dabei konnte gezeigt werden, dass die internationale Strategie im Vergleich zum russischen Kontrollmodell effektiv [38] und deutlich kosteneffizienter [39] ist. Hohe MDR-Raten [37], Stigma [40, 41] und eine niedrige Behandlungscompliance, speziell bei sozial schwachen [42, 43] bzw. alkohol- und drogenabhängigen Patienten [44, 45], wurden als Barrieren gegen eine erfolgreiche Behandlung in Russland identifiziert. Erst seit der offiziellen Anerkennung der WHO-Behandlungsstandards durch die Russische Föderation im Jahr 2003 [46] gibt es Bestrebungen, diese neben den Pilotregionen auch in den übrigen der 79 Verwaltungsregionen durchzusetzen. Zwar stieg dadurch der Anteil der Bevölkerung mit Zugang zur Tuberkulosebehandlung nach der DOTS-Strategie im Zeitraum 2001 bis 2007 offiziell von 16% auf 100% [3]. Jedoch bleiben die Behandlungsergebnisse unter den Erwartungen: 2007 wurde eine erfolgreiche Behandlung landesweit in nur 58% (neue, sputumpositive Fälle) erreicht [13].

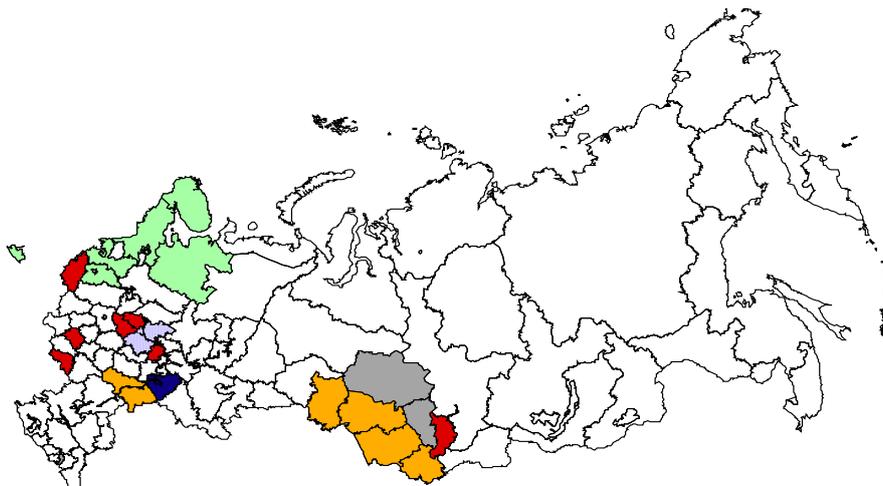


Abb. 1.2: Russische Föderation. Farblich markiert: Pilotregionen, in denen bis 2001 die DOTS-Strategie mit internationaler Hilfe implementiert wurde bzw. werden sollte.

Partnerorganisationen/-Regierungen: Grün: Skandinavische Regierungen; rot: USAID; gelb: Deutsche Bundesregierung / GTZ; blau: Britische Regierung und Partner; blau-weiß gestreift: Soros Foundation; grau: diverse internationale Partner.

1.5. Charakteristika und Besonderheiten der Tuberkulosekontrolle in Russland

Die internationale Kontrollstrategie der WHO trifft in Russland auf existierende Gesundheits- und Kontrollsysteme, welche ihre Wurzeln im sowjetischen System haben und seither kaum Reformen unterzogen wurden. Bei der Etablierung internationaler Standards ergeben sich daher spezielle Probleme und Herausforderungen, die im Folgenden kurz skizziert werden.

1.5.1. Tuberkulosespezifisches Kontroll- und Versorgungssystem

Kontrolle, Diagnostik und Behandlung der Tuberkulose sind in Russland im Rahmen eines zentralisierten, krankheitsspezifischen Systems organisiert – weitgehend unabhängig vom allgemeinen öffentlichen Gesundheitssystem. Zentrale Einrichtungen dieses Systems sind die regionalen Tuberkulose-Dispensare, in denen die Bevölkerung bei Tuberkuloseverdacht ambulant untersucht und bestätigte Fälle registriert werden. An die Dispensare angebunden ist ein ausgedehntes Netzwerk aus spezialisierten Tuberkulosekrankenhäusern und Sanatorien mit derzeit rund 78.000 Betten. Die Krankenversorgung geschieht durch ca. 40.000 medizinische Angestellte mit zumeist krankheitsspezifischer Ausbildung, darunter ca. 8.500 Ärzte, sogenannte „Phthisiater“ [47].

1.5.2. Bevölkerungsscreening für Tuberkulose

Entgegen internationaler Praxis hält Russland an ausgedehnten Bevölkerungsscreenings auf Tuberkulose mittels Röntgen (bzw. Fluorographie) und Tuberkulintest fest [48].

Die Praxis von Massenuntersuchungen bei Erwachsenen beruht auf der Vorstellung, dass die Tuberkulose in einem nichtkontagiösen Frühstadium identifiziert und dann effektiver behandelt werden kann [49]. Zudem beruft sich Russland auf das „Recht der Bevölkerung auf ein reduziertes Infektionsrisiko“ [50, 51].

Kinder bis zum 15. Lebensjahr werden lt. Vorschrift einmal pro Jahr per Hauttest nach Mantoux sowie zusätzlich bei Tuberkulosekontakt getestet [49, 50]. Das Screening ab dem 15. Lebensjahr wird mittels Röntgen-Fluorographie der Lunge mindestens einmal alle zwei Jahre durchgeführt. Bestimmte Risikogruppen (Mitarbeiter von Krankeneinrichtungen und Sozialdiensten, HIV-Positive, Obdachlose und Migranten) werden ein- bis zweimal pro Jahr getestet. Weiterhin existieren Vorschriften für außerordentliche Screenings.[49, 50] Personen die während der Screenings Symptome vorweisen, werden bakteriologisch untersucht [52].

1.5.3. Schwerpunkt auf Röntgenbefunden für die Diagnosestellung und Klassifizierung

Neben den Reihenuntersuchungen haben Röntgenbefunde in Russland traditionell eine entscheidende Bedeutung bei der Diagnostik und der klinisch-epidemiologischen Klassifizierung der Tuberkulose. Das russische Klassifikationssystem basiert überwiegend auf klinisch-radiologischen Kriterien, wie der Lokalisation, Ausbreitung, den pathologischen Eigenschaften von Läsionen, Krankheitsphase, Komplikationen und residualen Veränderungen der betroffenen Organe [53]. Das Kriterium der sogenannten „bakteriellen Exkretion“, also ob und wie lange ein Patient als bakteriologisch positiv gilt, ist traditionell zwar ebenfalls Bestandteil der Tuberkulosedagnostik [54]. Ein flächendeckendes und extern qualitätsgesichertes Labornetzwerk existiert jedoch bis heute nicht.

1.5.4. Individualisierte vs. standardisierte Behandlung in stationären Einrichtungen

Im Gegensatz zur standardisierten Therapie nach internationalem Modell favorisiert das russische Kontrollmodell eine „individualisierte“ Tuberkulosebehandlung: Nach Diagnosestellung erhält der Patient eine Kombination aus Antituberkulotika und Immunmodulatoren, die hinsichtlich Dosis, Therapiedauer und Applikation (oral, i.v., intrabronchial) vom behandelnden Arzt anzupassen sind. Darüber hinaus werden häufig nicht-medikamentöse Therapieansätze verfolgt, die von Galvanisierung über Vibromassage bis hin zur Retransfusion von UV-bestrahlten Leukozyten reichen [38]. Etwa 5-10% aller russischen Tuberkulosepatienten werden chirurgisch behandelt [32].

Die Behandlung geschieht traditionell im stationären Bereich und dauert im Schnitt deutlich länger als in anderen Ländern. Wiederholte Einweisungen und multiple Nachuntersuchungen sind üblich [55-57].

1.5.5. Hohe Prävalenz multiresistenter Erreger

In den letzten Jahren wurden in einzelnen Regionen variabel hohe Multiresistenzraten zwischen 3% und 23% der neuen Fälle [37, 58-62] bzw. bis zu 55% zuvor behandelter Fälle [60] festgestellt. Besonders verbreitet ist die MDR-Tuberkulose in Gefängnissen [63-65].

Bisher liegen jedoch für eine genaue, landesweite epidemiologische Erhebung nur unzureichende Daten vor. Lediglich knapp 28% der Tuberkulosefälle wurden im Jahr 2007 auf Resistenzen getestet. (vergl. Tab. 1.03). Die WHO schätzte zuletzt im Jahr 2006 den Anteil multiresistenter Erkrankungen in Russland auf 13,0% aller neuen und 48,6% aller zuvor behandelten Tuberkulosefälle [66].

Darüber hinaus liegen in letzter Zeit erste Berichte über XDR- (engl.: „extensively drug-resistant“) Tuberkulose in Russland vor. In der sibirischen Region Tomsk litten im Zeitraum 2000 - 2004 insgesamt 29 von 608 MDR-Tuberkulosefällen an dieser noch schwieriger zu behandelnden Form [67]. Als Risikofaktoren einer multiresistenten Tuberkulose in Russland wurden beschrieben: gegenwärtiger Gefängnisaufenthalt [37, 59, 60], Infektionen mit dem Beijing Strain [68-70], Alkoholmissbrauch [71], Hospitalisierung zu Beginn oder während der Behandlung [44], mangelnde *Compliance* [44] sowie Rückfälle und Therapieversager [37]. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen sozialer Armut als Barriere gegen eine erfolgreiche Behandlung und der Entstehung von Multiresistenzen diskutiert [72].

1.5.6. Finanzierung der Tuberkulosekontrolle, stationäre Versorgung und Gesundheitssystemreform

Ein weiteres wichtiges Charakteristikum der Tuberkulosekontrolle in Russland ist deren hohe Kosten. Die Gesamtkosten für Tuberkulosekontrolle sind um ein Vielfaches höher als in allen anderen Hoch-Prävalenz-Ländern. Zum Vergleich: Das Land registrierte im Jahr 2006 einen Anteil von nur knapp 3% aller neuen Fälle der 22 *High Burden Countries*. Die Kosten für Behandlung und Kontrolle der Tuberkulose betragen jedoch mehr als ein Drittel des Gesamtbudgets dieser 22 Länder [73]. Als Ursachen für die hohen Kosten wurden die Instandhaltung des Krankenhausnetzwerks, hohe Personalkosten [74] sowie die Praxis langfristiger stationärer Behandlungen mit multiplen Nachuntersuchungen [55] beschrieben. Erst im Zuge der Einführung von DOTS gegen Ende der 90er Jahre begann man, in den jeweiligen Pilotregionen Kosteneffektivitätsanalysen vorzunehmen und sich mit den Hindernissen einer effizienteren Tuberkulosekontrolle auseinanderzusetzen. Studien in der Pilotregion Samara ergaben, dass die Gesundheitssysteme auf regionaler Ebene wenig Anreize für eine kosteneffiziente Kontrolle und Behandlung der Tuberkulose schaffen. Stattdessen bewirken simple Per-Capita- und Service-basierte Finanzierungssysteme, dass die Verweildauer der Tuberkulosepatienten im stationären Bereich unnötig lang und Mehrfacheinweisungen für ausgedehnte Nachuntersuchungen unnötig häufig sind [75]. Die Erwartungen sind groß, dass mit der Ausweitung internationaler Standards notwendige Reformen der Gesundheits- und Finanzierungssysteme einhergehen werden, die die Tuberkulosekontrolle in Russland kosteneffizienter und damit nachhaltiger gestalten sollen.

1.6. Zur Verwendung von Routinedaten für die Tuberkulosekontrolle

1.6.1. WHO Task Force on Tuberculosis Impact Measurement

Die regelmäßige Erfassung, Analyse und Interpretation von Routinedaten innerhalb nationaler Meldesysteme ist eine wichtige Grundvoraussetzung, um die Situation der Tuberkulose in verschiedenen Teilen der Erde zu überwachen („Surveillance“), die Effizienz von Kontrollprogrammen zu kontrollieren („Monitoring“) und den Einfluss der Programme auf die Tuberkulosesituation bewerten zu können („Impact Measurement“) [76].

Routinedaten bilden heute die Grundlage des Welttuberkuloseberichts, den die Weltgesundheitsorganisation jährlich publiziert [3]. Zudem haben sie in der Vergangenheit vielfach Anwendung in wissenschaftlichen Studien gefunden, mit deren Hilfe die Effizienz von Tuberkulosekontrollprogrammen untersucht und Probleme z.B. bei der Erfassung von Tuberkulosefällen identifiziert wurden [9, 10, 76, 77]. Problematisch ist, dass derzeit nur sehr wenige der Länder mit einer hohen Tuberkuloseinzidenz über zuverlässige Meldesysteme verfügen. Aus diesem Grund bestehen erhebliche Zweifel bezüglich der Validität von Tuberkulosedaten in den meisten dieser Länder [78].

Die WHO rief deshalb im Jahr 2006 eine „Global Task Force on Impact Measurement“ ins Leben. Ihr gehören internationale Experten für Epidemiologie und Kontrolle der Tuberkulose, Vertreter von Ländern mit hoher Tuberkuloseinzidenz und Vertreter verschiedener technischer Organisationen und Geberorganisationen an.

Das Mandat der Task Force umfasst die folgenden drei Aufgaben: 1.) Die Durchführung einer Analyse, in wieweit die globalen Ziele der Tuberkulosekontrolle weltweit, in den WHO-Regionen und in einzelnen Ländern erreicht werden. 2.) Die Verfassung regelmäßiger Fortschrittsberichte, und 3.) die Stärkung nationaler Kapazitäten im Bereich Monitoring und Evaluierung der Tuberkulose, speziell in Ländern mit hoher Tuberkuloseinzidenz [79].

Die WHO betont, dass die nationalen Tuberkuloseprogramme (NTP) ihre Meldesysteme stärken und in Ressourcen zur Analyse und Interpretation von Routinedaten investieren sollen [80]. Dies beinhaltet die Durchführung von Studien, mit deren Hilfe die Epidemiologie der Tuberkulose in Ländern und Regionen sowie der Einfluss von Kontrollprogrammen besser verstanden werden soll [80]. Explizit empfiehlt die WHO die Analyse und (Neu-) Bewertung von desaggregierten Routinedaten (auf nationaler, regionaler oder Klinikebene; nach Alter, Geschlecht, etc.), damit ein Maximum an Informationen über die Situation der Tuberkulose und ihrer Kontrolle in den Ländern bezogen werden kann [80].

1.6.2. Neue WHO-Standards zur systematischen Analyse von Meldedaten

Für die systematische Analyse von Meldedaten in den Ländern hat die WHO Task Force on Impact Measurement neue Standards entwickelt und vor kurzem veröffentlicht [81]. Das neue Analyse-Framework besteht aus drei Teilen (vgl. Abbildung 1.2):

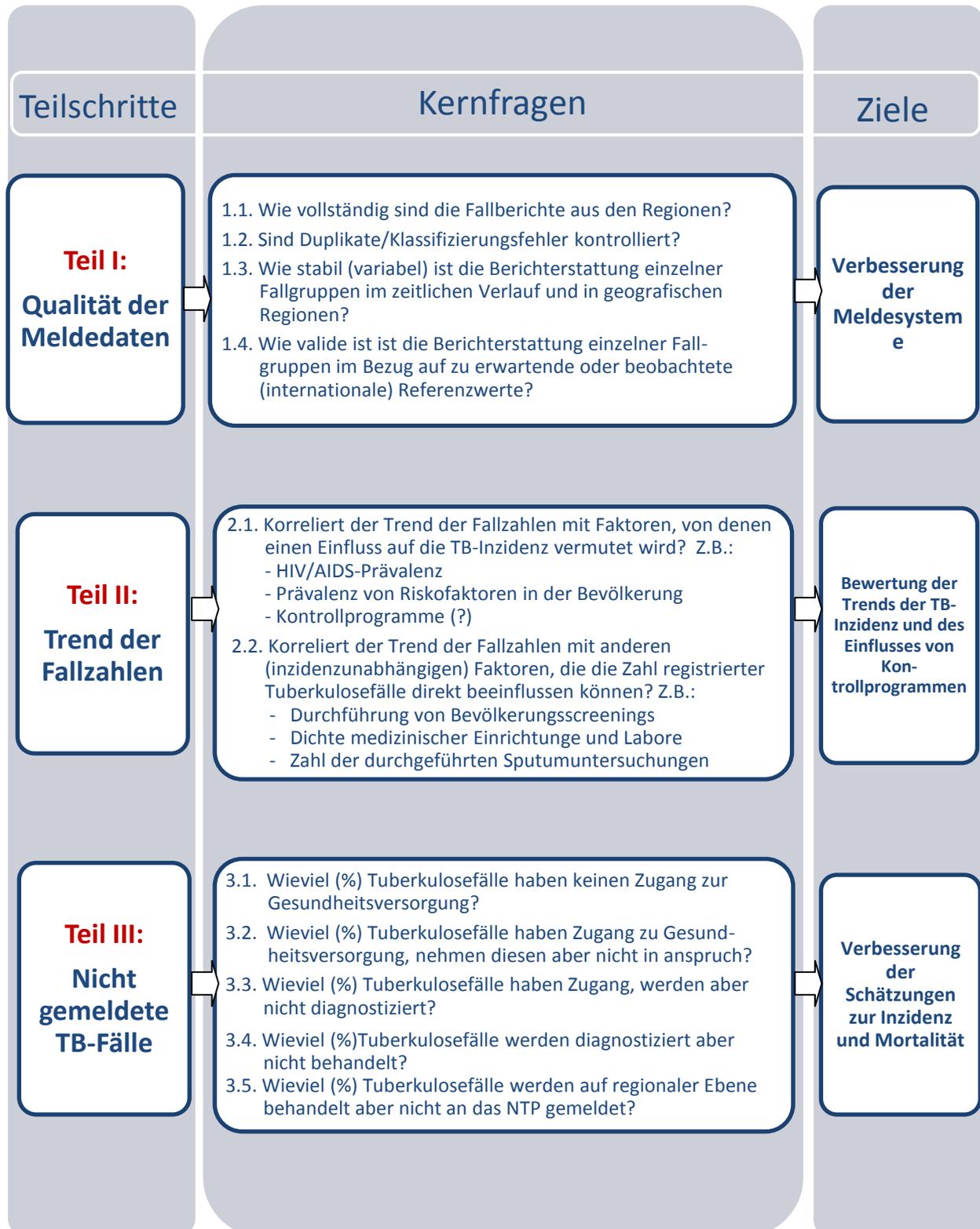
Der erste Teil standardisiert die Untersuchung der Qualität der Meldedaten. Er umfasst eine Analyse der Vollständigkeit der Meldedaten auf verschiedenen administrativen Ebenen des Meldesystems, die Kontrolle duplizierter und fehlerhaft klassifizierter Daten sowie die interne und externe Validität* einzelner Fallgruppen im zeitlichen Verlauf und im Vergleich zwischen verschiedenen Regionen (siehe Methodenteil). Ziel des ersten Teils ist eine systematische Verbesserung der Qualität der Meldedaten und -systeme.

Der zweite Teil umfasst eine standardisierte Analyse, in wieweit die Trends der Meldedaten jenen der tatsächlichen Tuberkuloseinzidenz entsprechen. Hierbei soll der zeitliche Trend der Melderate mit den Trends anderer Variablen verglichen werden, für die ein Einfluss auf die Tuberkuloseinzidenz selbst oder auf die Rate registrierter Tuberkulosefälle wahrscheinlich ist. Ziel des zweiten Teils ist eine verlässlichere Interpretation der zeitlichen Trends der Meldedaten, um den Einfluss von Kontrollprogrammen und -maßnahmen einschätzen zu können.

Der dritte Teil umfasst eine Analyse des Anteils jener Tuberkulosefälle welche nicht durch das Meldewesen erfasst werden. Die Analyse wird auf Grundlage eines „Zwiebelmodells“ durchgeführt, welches die verschiedenen Ebenen des Meldewesens berücksichtigt, auf denen jeweils Tuberkulosefälle nicht erfasst werden. Zur Schätzung des Anteils nicht erfasster Tuberkulosefälle werden die Erhebung von Expertenmeinungen sowie verschiedene Studiendesigns empfohlen. Ziel dieses Teils ist eine Verbesserung der Schätzungen zur Tuberkuloseinzidenz und -sterblichkeit in den Ländern, wie sie von der WHO vorgenommen wird. Abbildung 1.3 gibt einen Überblick über das von der Task Force entwickelte Analyse-Framework.

* Validität: Hier: Maß, inwieweit die Meldedaten die tatsächliche epidemiologische Situation widerspiegeln. Interne Validität: Untersuchung der zeitlichen Fluktuationen der Werte einzelner Indikatoren (z.B. Anteil pulmonaler Tuberkulosefälle an der Gesamtzahl der Fälle im zeitlichen Verlauf) bzw. im Vergleich einzelner geografischer Gebiete. Externe Validität: Vergleich der Werte ausgesuchter Indikatoren mit epidemiologisch zu erwartenden oder weltweit beobachteten (empirischen) Referenzbereichen. Siehe auch Abschnitt 3 - Material und Methoden.

Abb. 1.3: Framework der *WHO Task Force on TB Impact Measurement* zur systematischen Analyse von Meldedaten (adaptiert nach Quelle: [81])



2. Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

2.1. Zur Notwendigkeit einer Analyse und Neubewertung der Meldedaten in der Russischen Föderation

Mit einer geschätzten Zahl von 140.000 Tuberkulosefällen jährlich liegt die Russische Föderation derzeit auf Rang 12 der Länder mit der höchsten absoluten Fallzahl weltweit.

Die Schätzung der WHO bezieht sich hierbei auf die Meldedaten des Föderalen Tuberkulosezentrums am russischen Gesundheitsministerium, die im Rahmen der Tuberkuloseberichterstattung aus den 79 Verwaltungsregionen und 10 autonomen Gebieten übermittelt werden.

Obwohl die Weltgesundheitsorganisation die russischen Meldedaten allgemein als zuverlässig einschätzt*, ist deren Qualität und Aussagekraft im Bezug auf die tatsächliche Tuberkuloseinzidenz bisher nicht untersucht. Im Folgenden wird anhand von konkreten Problemen des russischen Tuberkulosemeldewesens begründet, weshalb eine Analyse und Neubewertung der Daten für deren Interpretation dringend indiziert ist:

- Ein erheblicher Anteil der Tuberkulosefälle in Russland wird in nichtzivilen Krankeneinrichtungen registriert. Dies betrifft v.a. Tuberkulosefälle unter Strafgefangenen, Soldaten, Migranten und unter Menschen ohne festen Wohnsitz. Diese Fälle wurden bis Anfang der 90er Jahre nicht an das Gesundheitsministerium, sondern im Rahmen der allgemeinen Gesundheitsberichterstattung an das Justizministerium gemeldet. Erst seit Anfang der 90er Jahre bestand das Bestreben, diese Fälle auch im Rahmen des Nationalen Tuberkuloseprogramms zu erfassen. Der Effekt dieser „zusätzlich“ an das nationale Tuberkuloseprogramm gemeldeten Fälle auf die absoluten und zeitlichen Trends der Tuberkuloserate ist bisher nicht untersucht.
- Der Anteil der Tuberkulosefälle ohne Erregernachweis ist in Russland traditionell hoch. Grund hierfür ist eine bisher unzureichende Dichte an Laborkapazitäten in den Regionen. Erst in den vergangenen Jahren wurden neue Labore im Rahmen von Großprojekten etabliert. Der Effekt dieses Ausbaus der mikrobiologischen Diagnostik auf die Rate definitiver (laborbestätigter) Tuberkulosefälle in Russland ist bisher nicht untersucht.
- Die Meldepflicht für Tuberkulose in Russland bezog sich traditionell auf neue, d.h. nicht zuvor erkrankte Tuberkulosefälle, während Rückfallerkrankungen nicht gemeldet

* Persönliche Kommunikation mit Dr. Christopher Dye und Dr. Mehran Hosseini, *WHO Stop TB Department*.

wurden. Letztere wurden im Rahmen von Dispensairegruppen z.T. über viele Jahre überwacht, gingen jedoch nicht in die Daten zur Inzidenz der Tuberkulose ein. Erst in den letzten Jahren werden auch Rückfälle routinemäßig registriert und gemeldet. Die Kontinuität der Erfassung von Rückfällen ist bisher jedoch nicht untersucht.

- Die Erfassung von Tuberkulosefällen im Rahmen von Bevölkerungsscreenings ist gängige und weitverbreitete Praxis in Russland. Bisher ist nicht bekannt, inwieweit sich die Praxis von Bevölkerungsscreenings im Verlauf auf die zeitlichen Trends der Meldezahlen für Tuberkulose in Russland auswirkt.
- Russland ist flächenmäßig das größte Land der Erde. Die Betrachtung der Tuberkulosedaten auf nationaler Ebene und der Vergleich z.B. im Rahmen der WHO Region „Europa“ ignoriert eine mögliche geografische Variabilität der Tuberkuloseinzidenz in Russland. Diese ist bisher wenig untersucht, spielt jedoch für eine zielgerichtete und ressourcenorientierte Tuberkulosekontrolle eine wichtige Rolle.

Diese Besonderheiten verdeutlichen die Notwendigkeit, die Meldedaten der Tuberkulose in Russland einer neuen Bewertung zu unterziehen. Die neuen Standards der WHO Task Force on Impact Measurement bieten hierfür einen robusten Ansatz. Eine Neubewertung russischer Tuberkulosedaten ist nicht zuletzt notwendig um den Fortschritt im Hinblick auf die globalen Ziele der Tuberkulosekontrolle bis zum Jahr 2015 einschätzen zu können. Eine Neubewertung soll dazu beitragen, die Tuberkuloseepidemie in Russland künftig besser verstehen, überwachen und kontrollieren zu können.

2.2. Ziele der Arbeit

Erstes Hauptziel dieser Arbeit ist eine Analyse der russischen Meldedaten nach den neuen Standards und Empfehlungen der *WHO Task Force on TB Impact Measurement*. Dies umfasst die Untersuchung der Vollständigkeit regionaler Fallberichte, der Stabilität der Melderate zwischen 1992 und 2006 und der Validität der Erfassung einzelner Fallgruppen (z.B. pulmonale vs. extrapulmonale Fälle, vgl. Framework Teil 1). Für die detaillierten Analysemethoden sei hierfür auf den Methodenteil verwiesen. Auf die Praxis von Bevölkerungsscreenings mittels Röntgenreihenuntersuchungen (1.5.2.) und ihre möglicherweise wichtige Bedeutung für die Interpretation zeitlicher Trends der Meldezahlen wurde zuvor hingewiesen. Gemäß Teil 2 des neuen Frameworks soll die Rate neuer Tuberkulosefälle nach Methode ihrer Identifizierung untersucht werden.

Zweites Hauptziel der Arbeit ist die Untersuchung der geografischen Verbreitung (ziviler) Tuberkulosefälle auf dem Gebiet der Russischen Föderation. Dies umfasst die regionale Verteilung der Fallzahlen absolut und relativ pro 100.000 Einwohner. Es soll der Trend der Tuberkulose rate zwischen 1992 und 2006 in den Regionen Russlands untersucht und kartografisch dargestellt werden.

Routinedaten eignen sich laut WHO nicht nur zur Beschreibung der epidemiologischen Situation in Ländern und Regionen, sondern sie geben unter Umständen auch Aufschluss über die Effizienz von Kontrollprogrammen. In der Russischen Föderation stehen in begrenztem Umfang Routinedaten zur Gesundheitsversorgung und stationären Behandlung der Tuberkulose in den Regionen zur Verfügung.

Auf die Praxis übermäßiger und langfristiger stationärer Behandlungen in Russland wurde bereits verwiesen (1.5.6). Hierbei sind Fragen der Finanzierung der Tuberkulosekontrolle und Gesundheitssystemreform vor dem Hintergrund hoher und weiter steigender Kosten der Tuberkulosekontrolle in Russland von großer Bedeutung. Aus den bisherigen Untersuchungen in einer der DOTS-Pilotregionen, Samara, geht hervor, dass strukturelle Faktoren wie das ausgedehnte Netzwerk stationärer Behandlungseinrichtungen für Tuberkulose und das zugehörige Personal hohe Kosten für die Tuberkulosekontrolle verursachen. Darüber hinaus kreieren ineffiziente Finanzierungssysteme Anreize, die vorhandenen Kapazitäten der stationären Krankenversorgung intensiver auszunutzen, als dies aus medizinischen Gründen notwendig und sinnvoll ist. Es stellt sich hierbei die Frage, inwieweit die Beobachtungen aus der DOTS-Pilotregion Samara charakteristisch für die gesamte Russische Föderation und ihre 79 Verwaltungsregionen und 10 autonomen Gebiete sind.

Drittes Hauptziel ist deshalb eine Analyse der Praxis stationärer Behandlungen auf Ebene der Verwaltungsregionen. Hierbei soll untersucht werden, inwieweit sich das regionale Ausmaß stationärer Tuberkulosebehandlungen in Russland am tatsächlichen medizinischen Bedarf ausrichtet und welche Rolle strukturelle Faktoren wie die Bettenkapazität diesbezüglich spielen.

Tabelle 2.1 fasst die Haupt- und Nebenziele der Arbeit zusammen.

Tabelle 2.1: Haupt- und Nebenziele der Arbeit

1. Evaluation der Tuberkulosemeldedaten der Russischen Föderation und ihrer Trends nach den Standards der WHO Task Force on Impact Measurement

- 1.1. Analyse der Vollständigkeit regionaler Tuberkuloseberichte aus zivilen und nicht-zivilen Bevölkerungssektoren (WHO Task-Force Framework: Teil I)
- 1.2. Analyse der Stabilität der Tuberkulosemelderate in Russland (Framework: Teil I)
- 1.3. Analyse der Stabilität und Validität der Erfassung einzelner Fallgruppen im zeitlichen Verlauf (nationale Ebene) und im Vergleich regionaler Gebiete (Framework: Teil I)
- 1.4. Vergleichende Analyse der Tuberkuloserate nach Art der Fallidentifizierung (aktiv vs. passiv) als inzidenzunabhängige Einflussgröße (Framework: Teil II)

2. Untersuchung und kartografische Darstellung der geografischen Verbreitung der Tuberkulose auf dem Gebiet der Russischen Föderation von 1992-2006

- 2.1. Analyse der absoluten Fallzahl
- 2.2. Analyse der relativen Fallzahl, gemessen pro 100.000 Einwohner
- 2.3. Analyse der relativen Fallzahl im zeitlichen Verlauf

3. Untersuchung der Praxis stationärer Tuberkulosebehandlungen in der Russischen Föderation

- 3.1. Quantifizierung der Bettenkapazität für stationäre Tuberkulosebehandlungen auf Ebene der Verwaltungsregionen und Bewertung anhand von Bedarfsszenarien
- 3.2. Untersuchung des Ausmaßes der stationären Krankenversorgung für Tuberkulose im Verhältnis zum theoretischen medizinischen Bedarf und zur vorhandenen Bettenkapazität
- 3.3. Charakterisierung von Bettendurchsatz und Patientenverweildauer in stationären Tuberkuloseeinrichtungen Russlands
- 3.4. Vergleich der DOTS-Pilotregionen mit den Regionen mit traditionellem Behandlungs- und Kontrollkonzept hinsichtlich der Praxis stationärer Behandlungen

3. Material und Methoden

3.1. Material

3.1.1. Zu Organisation und Indikatoren des russischen Tuberkulose-Meldewesens

Das Meldewesen für Tuberkulose in der Russischen Föderation basiert auf Indikatoren und Vorschriften des *Russian State System of TB Monitoring (SSTM)*.

Grundlage dieses Systems ist die jährliche Berichterstattung der Kontrollbehörden (TB Dispensaire) in den 79 Verwaltungsregionen an fünf Föderale Tuberkuloseinstitute, die die Daten weiter aggregieren und an das *Federal TB Monitoring Centre* (Ministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung der Russischen Föderation) senden. Zum Zwecke der Berichterstattung werden Patienten in den Tuberkulose-Krankenhäusern, Dispensären und Sanatorien in sogenannten „Dispensaire-Gruppen“ registriert.

Als neuer Tuberkulosefall gilt in Russland jeder Patient, der nicht zuvor gegen Tuberkulose behandelt wurde und dessen Tuberkuloseerkrankung entweder mikrobiologisch durch Sputum oder Kultur bestätigt wurde oder bei dem nach Röntgendiagnostik bzw. gleichzeitiger klinischer Symptomatik deutliche Anzeichen einer Tuberkulose vorliegen. Die Diagnose wird durch den behandelnden Arzt (im Allg. in einem Tuberkulose-Dispensaire oder Krankenhaus) gestellt und durch eine zentrale Ärztekommision auf regionaler Ebene bestätigt. Diese Kommission besteht gewöhnlich aus den regionalen Chefärzten für Tuberkulose und Kindertuberkulose, einem Radiologen und Fachärzten für verschiedene Gebiete der extrapulmonalen Tuberkulose. Erst nach dem Votum dieser Ärztekommision gilt ein Fall als gesichert und wird als solcher im regionalen Tuberkulose-Dispensaire erfasst.

Die Klassifizierung der Tuberkulosefälle basiert traditionell auf Röntgen- und klinischen Befunden. Sie umfasst die Lokalisation und Ausbreitung des pathologischen Prozesses, Krankheitsphasen, Komplikationen und residuale Veränderungen der betroffenen Organe sowie die sogenannte „bakterielle Exkretion“ als Kriterium des Erregernachweises. Letzteres Klassifikationsmerkmal bezieht sich auf den in der Vergangenheit uneinheitlich durchgeführten Erregernachweis mittels kultureller Anzucht. Erst in den vergangenen 10 Jahren wurde in Russland die Sputum-Mikroskopie etabliert.

Die Berichterstattung neuer Tuberkulosefälle geschieht auf regionaler Ebene traditionell mittels zweier Meldeformulare:

Formular 33 umfasst neue Tuberkulosefälle, die in sogenannten Tuberkuloseeinrichtungen des Gesundheitsministeriums der Russischen Föderation behandelt werden. Diese werden in Russland auch als „Tuberkulosefälle unter permanenten Einwohnern“ bezeichnet. Das Formular enthält sämtliche neuen Tuberkulosefälle eines Jahres nach Alter und Geschlecht, respiratorisch vs. nichtrespiratorisch sowie bakteriologisch bestätigt (jegliche Methode) vs. nicht bestätigt [22]. Darüber hinaus werden Behandlungsergebnisse, Zahl und Ergebnisse chirurgischer Behandlungen, Sterbefälle während der Behandlung und Patiententransfers zwischen Meldegebieten registriert. Die neuen Fälle werden im Rahmen der Dispensairegruppen weiterverfolgt.

Formular 8 wurde zu Beginn der 90er Jahre eingeführt und enthält zusätzlich jene neuen Tuberkulosefälle, die in nichtzivilen Bevölkerungssektoren (z.B. unter Soldaten, Gefangenen, Migranten und Flüchtlingen) gemeldet werden. Bis in die 90er Jahre hinein wurden diese Fälle im Rahmen der allgemeinen Gesundheitsberichterstattung nichtziviler Sektoren an das russische Justizministerium gemeldet, waren dem eigentlichen Meldewesen des Gesundheitsministeriums also nicht bekannt.

3.1.2. Zeitraum der Untersuchung

Vielorts geht den Routine- und Kontrolldaten der Tuberkulose auf regionaler, nationaler und internationaler Ebene ein administrativer Prozess der Verarbeitung, Evaluation und Kommunikation voraus, so dass die Daten gewöhnlich nur zeitversetzt zugänglich sind.

Für die Russische Föderation standen bis Abschluss dieser Arbeit nationale Kontrolldaten bis einschließlich 2007 zur Verfügung (vgl. Welttuberkulosebericht 2009 [3]).

Auf regionaler Ebene konnten belastbare epidemiologische Daten nur bis einschließlich 2006 zur Verfügung gestellt werden. Im Interesse einer parallelen Bewertung nationaler und regionaler epidemiologischer Trends (Hauptziel 1 und 2) wurden deshalb Tuberkulosekontrolldaten (soweit verfügbar) für einen Zeitraum von 1992, dem Gründungsjahr der heutigen Russischen Föderation, bis zum Jahr 2006 bei der Analyse berücksichtigt.

Hinsichtlich der Analyse der stationären Tuberkulosebehandlungen (Hauptziel 3) konnten seitens der russischen Behörden relevante Daten nur für das Jahr 2001 zur Verfügung gestellt werden. Der Autor dieser Arbeit dankt den russischen Behörden für die Bereitstellung dieser nicht öffentlich zugänglichen Daten und dem Länderbüro der WHO für die diesbezügliche Vermittlung.

3.1.3. Verwendete Primärdaten und Datenquellen für Hauptziel 1+2

Im Rahmen dieser Arbeit wurde am *Stop Tuberculosis Department* der Weltgesundheitsorganisation eine Studiendatenbank erstellt. Daten aus folgenden Quellen wurden einbezogen:

- (1.) Nationale Kontrolldaten der Russischen Föderation aus der Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (jährliche Tuberkuloseberichterstattung Russlands an die WHO)
- (2.) Nationale und regionale Kontrolldaten aus der Datenbank des föderalen Tuberkulose-Kontrollprogramms der Russischen Föderation (*Federal Russian TB Monitoring Centre* und *WHO Russia Office*)

Es wurden weitgehend die Indikatoren nach Standards der Weltgesundheitsorganisation verwendet. Tabelle 3.01 gibt einen Überblick über die verwendeten Primärdaten/Indikatoren.

Tabelle 3.01: Verwendete Indikatoren, Zeiträume und Erklärungen (für Hauptziele 1+2)

	Indikator	Zeitraum	Definition / Anmerkungen
I	Gesamtbevölkerung	1992 - 2006	(WHO, United Nations, Russische Föderation)
II	Geschätzte Tuberkuloseinzidenz	1992 - 2006	(WHO-Schätzung)
III	Zahl der Regionen, die dem Nationalen TB-Kontrollprogramm Bericht erstatten (Formular 33 u. 8)	1992 - 2001	(79 Verwaltungsregionen und 10 autonome Gebiete)
IV	Zahl der gemeldeten TB-Fälle - Alle Bevölkerungssektoren (Formular 8) - Zivilbevölkerung (Formular 33)	1992 - 2006	(Formular 8 beinhaltet gemeldete Fälle aus sogenannten "nicht-zivilen" Einrichtungen wie Gefängnissen u. Militäreinrichtungen)
V	Zahl der gemeldeten Rezidivfälle	1995 - 2006	(Quelle: WHO; entspricht vorbehandelten Tuberkulosefällen)
VI	Zahl der gemeldeten respiratorischen Tuberkulosefälle	1992 - 2006	(enthält Fälle mit extrapulmonalem jedoch intrathorakalem Lymphknotenbefall)
VII	Zahl der gemeldeten extrapulmonalen TB-Fälle	1992 - 2006	
VIII	Zahl der gemeldeten pulmonalen Tuberkulosefälle	2005, 2006	(enthält <u>keine</u> Fälle mit extrapulmonalem jedoch intrathorakalem Lymphknotenbefall)
IX	Zahl der gemeldeten extrapulmonalen Tuberkulosefälle	2005, 2006	

X	Zahl der gemeldeten sputumpositiven TB-Fälle	1999 - 2006	(entspricht allen durch mikroskopischen Erregernachweis bestätigten Fällen)
XI	Zahl der gemeldeten laborbestätigten (MBT+) TB-Fälle	1992 - 2006	(bestätigt durch Kultur und/oder Mikroskopie)
XII	Zahl der in Bevölkerungsuntersuchungen einbezogenen Personen - per Fluorografie - per Sputumuntersuchung	2006	(Zahl der Screeninguntersuchungen in Russland)
XIII	Zahl der durch Bevölkerungsuntersuchungen identifizierten Tuberkulosefälle	1992 - 2006	(von regionalem Ärztekomitee bestätigte TB-Fälle nach Screeninguntersuchung)

3.1.4. Verwendete Primärdaten und Datenquellen für Hauptziel 3

Für die Untersuchung der Praxis stationärer Tuberkulosebehandlungen in der Russischen Föderation wurden die folgenden Indikatoren verwendet (Tab. 3.02). Quelle dieser Primärdaten ist ebenfalls die Datenbank des föderalen Tuberkulosekontrollprogramms (*Federal Russian TB Monitoring Centre* und *WHO Russia Office*).

Tabelle 3.02: Verwendete Indikatoren, Zeitraum und Erklärungen (für Hauptziel 3)

	1° Indikator	Zeitraum	Definition / Anmerkungen
XIV	Zahl gemeldeter Tuberkulosefälle (Formular 33)	2001	(“Zivile“ Tuberkulosefälle, Formular 33)
XV	Zahl der Tuberkulosebetten - für Erwachsene - für Kinder	2001	Anzahl der Betten in stationären Tuberkuloseeinrichtungen oder Betten in anderen Einrichtungen, die exklusiv zur TB-Behandlung verwendet werden
XVI	Zahl der stationären Einweisungen in Tuberkuloseeinrichtungen pro Jahr	2001	
XVII	Zahl der Bettentage in Tuberkuloseeinrichtungen	2001	Jährliche Gesamtzahl der Betten, die pro Tag belegt waren (1 Bettentag = 1 Bett für einen Tag)
XVIII	Gesamtzahl der ambulanten Krankenbesuche pro Jahr (TB-Fälle)	2001	

3.1.5. Verwendete Sekundärdaten

Die zum Zwecke der weiteren Analyse verwendeten sekundären Indikatoren wurden aus den Primärindikatoren berechnet. Tabellen 3.03 und 3.04 geben einen Überblick über Sekundäre Indikatoren der Tuberkulosekontrolle und ihre Verwendung.

Tabelle 3.03: Sekundäre Indikatoren und ihre Verwendung (für Hauptziel 1+2)

2° Indikator	Verwendung
- Tuberkuloserate = Fälle (IV) pro 100.000 Einwohner (I)	Zeitlicher und geografischer Vergleich (Siehe Ergebnisteil: 4.1.-4.5.)
- Tuberkuloserate, % Veränderung gegenüber dem Vorjahr	„ (4.3.)
- Tuberkulosefälle, % Anteil an Veränderung der Rate gegenüber Vorjahr	„ (4.3.)
- Respiratorische Tuberkulosefälle (VI), % Anteil an allen Tuberkulosefällen	„ (4.3.)
- Extrarespiratorische Tuberkulosefälle (VII), % Anteil an allen Tuberkulosefällen	„ (4.3.)
- Pulmonale Tuberkulosefälle (VIII), % Anteil an allen Tuberkulosefällen (IV)	„ (4.3.)
- Extrapulmonale Tuberkulosefälle (IX), % Anteil an allen Tuberkulosefällen (IV)	„ (4.3.)
- Sputumpositive Tuberkulosefälle (X), % Anteil an Pulmonalen/Resp. Tuberkulosefällen (VIII, VI)	„ (4.3.)
- MBT+ Tuberkulosefälle (XI), % Anteil an Pulmonalen/Resp. Tuberkulosefällen (VIII,VI)	„ (Laborbestätigte Fälle; 4.3.)
- Zahl der Reihenuntersuchungen (XII), % Anteil der Gesamtbevölkerung (I)	Analyse der Reihenuntersuchungen (4.4.)
- Zahl der aktiv identifizierten Fälle (XIII), % Anteil an der Zahl der Reihenuntersuchungen (XII)	„ (4.4.)
- Ratio: aktiv identifizierte Fälle (XIII) pro Reihenuntersuchungen (XII)	„ (Zahl der Screeninguntersuchungen, die notwendig sind, um einen Tuberkulosefall zu identifizieren; 4.4)
- Tuberkulosefälle (Regionen, IV), % Anteil an allen Tuberkulosefällen (Russland, IV)	Zeitlicher und geografischer Vergleich (4.5.1.)
- Tuberkuloserate, % Zuwachs gegenüber 1992	Zeitlicher und geografischer Vergleich (4.5.2.)
- Tuberkuloserate, % mittlerer jährlicher Anstieg 2000-2006	Zeitlicher und geografischer Vergleich (4.5.2.)

Tabelle 3.04: Sekundäre Indikatoren und ihre Verwendung (für Hauptziel 3)

2° Indikator	Verwendung
- Relative Bettenkapazität = Betten (XV) pro registrierte Tuberkulosefälle (XIV)	Analyse der Bettenkapazität; Vgl. DOTS vs. Non-DOTS (4.6., 4.10.)
- Mittlere Stationäre Verweildauer (Tage) = Bettentage (XIX) pro stationäre Einweisungen (XVIII)	Analyse der Verweildauer; Vgl. DOTS vs. Non-DOTS (4.7., 4.9., 4.10.)
- Mittlere Bettenbelegung (Tage pro Jahr) = Bettentage (XVII) pro Bett (XV)	Analyse der Bettenbelegung; Vgl. DOTS vs. Non-DOTS (4.8., 4.10.)
- Mittlerer Bettendurchsatz = Tuberkulosefälle (XIV) pro Bett (XV)	Analyse Bettendurchsatz und Verweildauer (4.9.)
- Ratio: Ambulante Krankenbesuche (XVIII) pro Stationäre Einweisungen (XVI)	Vgl. DOTS vs. Non-DOTS (4.10.)

3.2. Methoden der Datenanalyse und Darstellung

Zu HAUPTZIEL 1: Evaluation der Tuberkulosemeldedaten der Russischen Föderation und ihrer Trends nach den Standards der WHO Task Force on Impact Measurement

3.2.1. Trend der Tuberkulose in der Russischen Föderation und Stabilität der Melderate

Es wurde der Trend der Rate gemeldeter Tuberkulosefälle für den Zeitraum 1992 - 2006 untersucht und die Stabilität der Melderate anhand ihrer jährlichen prozentualen Veränderung eingeschätzt.

Die Analyse der Stabilität der Tuberkuloserate basiert auf einer neuen Methodik der WHO. Sie gründet sich auf eine 10-Jahres-Analyse (1997-2006) von Meldedaten aus 134 Ländern, deren Qualität der Tuberkulose-Meldedaten die WHO als verlässlich und konstant eingestuft hat. Die jährliche prozentuale Änderung der Tuberkuloseinzidenz streute in diesen Ländern zwischen -10 und +10% (neue Fälle pro 100.000 Einwohner; vgl. Abbildung 3.01).

Im Rahmen der Qualitätsanalyse nationaler Meldedaten wird die beobachtete Streuung der jährlichen prozentualen Änderung der Rate als Referenzintervall verwendet. Die Stabilität ist dabei kein Maß der epidemiologischen Stabilität in den Ländern, sondern sie ermöglicht die Identifikation unerwarteter Fluktuationen über einen statistischen Schwellenwert hinaus.

Laut WHO steigt bei größeren zeitlichen Fluktuationen der Tuberkuloserate die Wahrscheinlichkeit, dass ein Anstieg oder Rückgang nicht auf die tatsächliche Inzidenz allein,

sondern auf Änderungen im Rahmen des Meldewesens, der Berichterstattung, Fallidentifizierung bzw. der Qualität der Meldedaten zurückzuführen ist.

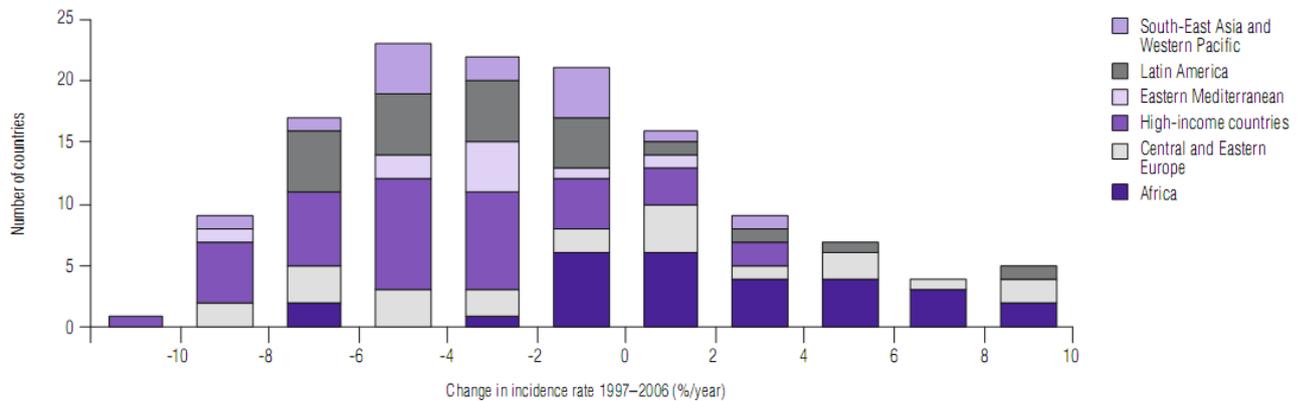


Abb. 3.01: Häufigkeitsverteilung der geschätzten jährlichen Änderungen der Tuberkuloseinzidenz in 136 Ländern und 6 Subregionen der WHO, 1997-2006. (Quelle: [82])

3.2.2. Untersuchung der Vollständigkeit regionaler Fallberichte

Neben der Inzidenz, also der tatsächlichen Zahl neuer Tuberkulosefälle, haben Änderungen der Berichterstattung (Reporting), wie erneuerte Falldefinitionen, Reformen der Meldesysteme in einzelnen Regionen, und die Einbeziehung von Regionen oder registrierenden Institutionen in das nationale Meldewesen einen Einfluss auf absolute und relative (zeitliche) Veränderungen der Tuberkuloserate. Die Vollständigkeit (*Completeness*) der Meldedaten auf allen Meldeebenen ist hierbei von Bedeutung für die absolute Zahl der Tuberkulosefälle und ihre zeitlichen Trends.

Das verwendete Tuberkuloseregister ließ eine Analyse der Vollständigkeit regionaler Fallberichte aus zivilen und nichtzivilen Bevölkerungsbereichen zu: Es wurde die Zahl derjenigen russischen Verwaltungsregionen untersucht, für die in den Jahren 1992 bis 2006 jährlich Fallberichte nach Formular 33 und Formular 8 (s.o.) beim Föderalen Tuberkulosekontrollprogramm vorlagen. Anschließend wurde die Fraktion der Fälle, die sich aus den hinzugefügten Berichten ergab, ermittelt und für 1992 bis 2006 grafisch dargestellt.

3.2.3. Untersuchung der Validität der Erfassung einzelner Fallgruppen

Die Validität (Lateinisch: „validus“: kräftig, wirksam; engl. „validity“, Gültigkeit) ist ein bei der Analyse verwendetes Gütekriterium der Meldedaten.

Im Rahmen dieser Arbeit ist die Validität ein Maß dafür, inwieweit die Erfassung einzelner Fallgruppen (z.B. pulmonale vs. extrapulmonale Tuberkulosefälle) im Meldesystem der Realität, d.h. der tatsächlichen Verteilung im Land oder der Region entsprechen kann. Die Einschätzung der Validität der Meldedaten basiert auf der Annahme, dass der relative Anteil verschiedener Fallgruppen am Gesamtkontingent der Fälle zeitlich wenig variiert und im Bereich bestimmter Referenzwerte liegt. Tabelle 3.05 gibt einen Überblick über die derzeit von der WHO verwendeten Referenzwerte. Größere Schwankungen des Anteils pulmonaler Tuberkulosefälle von Jahr zu Jahr bzw. größere Abweichungen der Meldedaten von diesem Referenzbereich bedürfen einer Klärung.

Anmerkung: Die Untersuchung der Validität findet in der neuen Methodik zur Analyse von Routinedaten der WHO bereits Anwendung, ist jedoch bisher nicht standardisiert. Laut WHO ist derzeit eine systematische Revision der Referenzwerte anhand weltweiter Daten in Vorbereitung.

Im Rahmen der Arbeit wurde untersucht, ob die Anteile verschiedener Fallgruppen in der Russischen Föderation im Bereich der internationalen Referenzbereiche liegen, ob größere zeitliche Fluktuationen in der Registrierung einzelner Fallgruppen vorlagen und ob zeitliche Instabilitäten der Gesamtrate durch diese Fluktuationen erklärt werden können.

Tabelle 3.05: Offizielle WHO-Referenzwerte für verschiedene Tuberkulosefallgruppen*

Fallgruppe	Referenzbereich(Intervall)	Quelle
Pulmonale Tuberkulosefälle, % aller Fälle	80 – 85%	Inzidenzschätzung der WHO (nicht publiziert)
Extrapulmonale Tuberkulosefälle, % aller Fälle	15 – 20%	Inzidenzschätzung der WHO (nicht publiziert)
Sputumpositive Fälle, % aller Fälle		
- HIV positiv	35% (30 – 40%)	Murray et al. 1993 [83]
- HIV negativ	45% (40 – 50%)	Dye et al. 1999 [84]
Sputumpositive Fälle, % aller pulmonalen Fälle	mind. 65%	WHO 2003 [6]

* Interne Kommunikation mit dem *WHO Stop TB Department, Monitoring & Evaluation Unit*: Die angegebenen Referenzbereiche werden seitens der WHO als Parameter für epidemiologische Schätzungen verwendet.

3.2.4. Zur Analyse der Meldedaten der aktiven Fallidentifizierung

Es wurden die Ergebnisse der Röntgenreihenuntersuchungen für Tuberkulose in Russland anhand der vorhandenen Meldedaten untersucht und im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Die Trendanalyse umfasst (1) die Zahl mittels Röntgen untersuchter Personen, (2) den Anteil durch Reihenuntersuchungen identifizierter Fälle an der Gesamtzahl der Tuberkulosefälle und (3) jeweils die Rate aktiv vs. passiv identifizierter Fälle (vgl. 3.3 Verwendete Sekundärdaten).

Es wurde die Zahl der in Reihenuntersuchungen einbezogenen Personen mit dem Anteil aktiv identifizierter Fälle in den Regionen korreliert und Pearsons-Korrelationskoeffizient (r) berechnet. Ferner wurde die mittlere Zahl der Untersuchungen berechnet, die zu einem neuen Fall in Russland führt.

Zu HAUPTZIEL 2: Untersuchung der geografischen Verbreitung der Tuberkulose auf dem Gebiet der Russischen Föderation von 1992-2006

3.2.5. Untersuchung der geografischen Verbreitung der Tuberkulose

Die Software ArcGIS 3.1 wurde verwendet, um die räumliche-zeitliche Ausbreitung der Tuberkulose in der Russischen Föderation zu untersuchen. Dabei wurden regionale Tuberkulosedaten mit Hilfe eines Identifikationsschlüssels geografisch kodiert (Geocoding) und mit Hilfe graduierter Farbschemata für absolute und relative Tuberkulosezahlen zu einem festen Zeitpunkt bzw. im zeitlichen Trend kartografisch dargestellt.

Verbreitung im Jahr 2006

Die Untersuchung der räumlichen Ausbreitung der Tuberkulose in der Russischen Föderation geschieht auf der Basis ihrer verwaltungspolitischen Gliederung in 7 Föderationsgebiete und 79+10 Verwaltungsregionen* (siehe Abb. 3.02). Tabelle 3.06 gibt einen Überblick über die Größe und Bevölkerung der Föderationsgebiete.

Da die Föderationsgebiete erst im Jahr 2000 geschaffen wurden, beziehen sich die Daten vor 2000 jeweils auf die Summe der entsprechenden Verwaltungsregionen nach ihrer Zuteilung ab dem Jahr 2000.

* 79 Verwaltungsregionen plus 10 autonome Gebiete

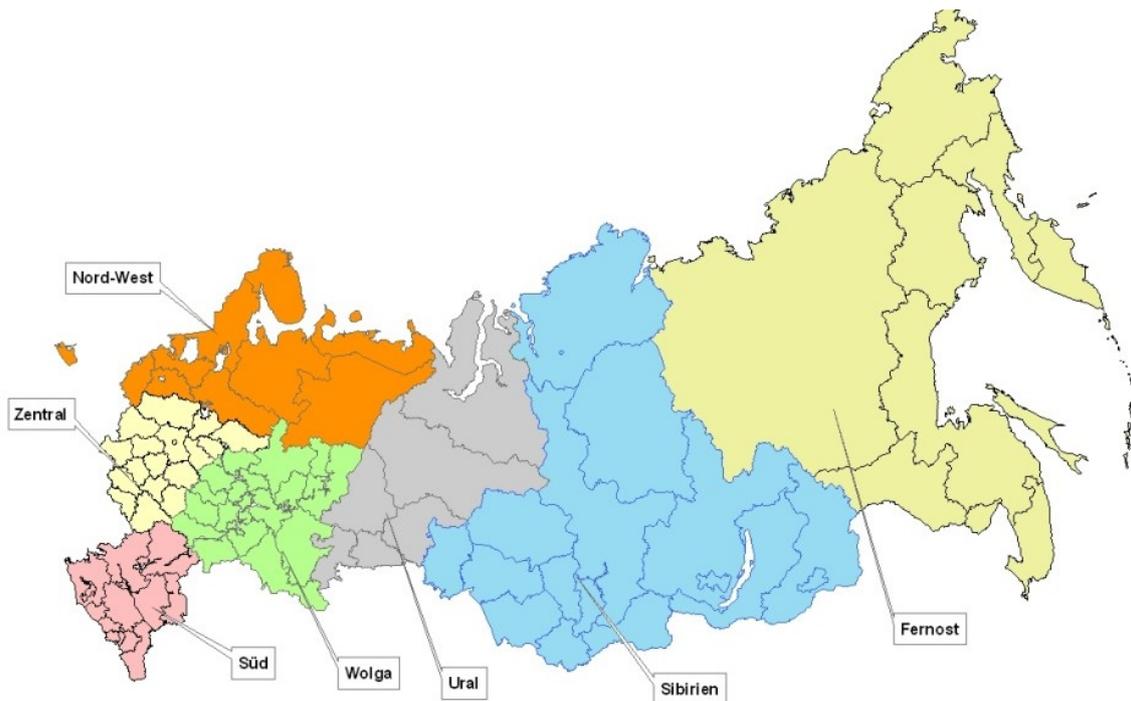


Abbildung 3.02: Einteilung der Russischen Föderation in 7 Föderationsgebiete und 79 Verwaltungsregionen (+10 autonome Gebiete).

Tabelle 3.06: Übersicht über die 7 Föderationsgebiete der Russischen Föderation

Föderales Gebiet	Fläche [x1000km] (%)	Einwohner (%)	Verwaltungsregionen
Nordwest	1.677,9 (9,8)	13.634.000 (9,6)	11
Zentral	650,7 (3,8)	37.377.000 (26,2)	18
Wolga	1.038,0 (6,1)	30.502.000 (21,4)	15
Süd	589,2 (3,5)	22.809.000 (16,0)	13
Ural	1.788,9 (10,5)	12.244.000 (8,6)	6
Sibirien	5.114,8 (30,0)	19.677.000 (13,8)	16
Fernost	6.215,9 (36,4)	6.544.000 (4,6)	10
RUSSLAND	17.075,4 (100,0)	142.745.000 (100,0)	79+10 aut. Gebiete

Die Föderationsgebiete wurden im Bezug auf die Zahl registrierter Tuberkulosefälle, deren Anteil an der Gesamtzahl der Fälle und der Tuberkuloserate per 100.000 Einwohner verglichen.

Die Software ArcGIS 3.1 wurde verwendet, um die geografische Verbreitung der Tuberkulose in der Russischen Föderation kartografisch darzustellen (s.o.).

Räumlich-zeitliche Ausbreitung 1992-2006

Zur Vereinfachung der räumlich-zeitlichen Darstellung wurden die 7 Föderationsgebiete in 4 Studiengebiete (Nord-West, Süd-West, Ural und Ost; vgl. Abbildung 3.03 und Tabelle 3.07) zusammengefasst.

Die Tuberkuloserate (Zivilbevölkerung; Meldeformular 33) wurde für die 4 Gebiete getrennt berechnet und für den Zeitraum 1992 bis 2006 vergleichend untersucht und dargestellt.



Abbildung 3.03: Einteilung der Russischen Föderation in 4 Studiengebiete

Tabelle 3.07: Übersicht über die 4 Studiengebiete der räumlich-zeitlichen Tuberkuloseverteilung

Studiengebiet (Föderationsgebiete)	Fläche [x1000km] (%)	Einwohner (%)
Nord-West (Nord-West + Zentral)	2.328,6 (13,6)	51.011.000 (35,7)
Süd-West (Süd + Wolga)	1.627,2 (9,5)	53.311.000 (37,3)
Ural (Ural)	1.788,9 (10,5)	12.244.000 (8,6)
Ost (Sibirien + Fernost)	11.330,7 (66,4)	26.221.000 (18,4)
RUSSLAND	17.075,4 (100,0)	142.745.000 (100,0)

Um den jüngeren Trend der Tuberkuloserate in den Verwaltungsregionen im Zeitraum 2000 bis 2006 abzuschätzen wurde eine Unterteilung nach mittlerem jährlichem Anstieg der Tuberkulose im genannten Zeitraum vorgenommen. Die Software ArcGIS 3.1 wurde verwendet um den Trend der Tuberkuloseraten in den Regionen farbkodiert kartografisch darzustellen.

Es wurde der mittlere jährliche Anstieg bzw. Fall der Tuberkuloserate für die einzelnen Verwaltungsregionen berechnet. Folgende Intervalle wurden für die Kodierung festgelegt:

- geschätzter Fall der Tuberkuloserate (grün): mittlerer jährlicher Anstieg $x < - 2\%$
- Trend der Tuberkuloserate stabil oder unklar (gelb): mittlerer jährl. Anstieg $-2\% \leq x \leq +2\%$
- geschätzter Anstieg der Tuberkuloserate (rot): mittlerer jährlicher Anstieg $x > 2\%$

Zu HAUPTZIEL 3: Untersuchung der Praxis stationärer Tuberkulosebehandlungen in der Russischen Föderation

Es wurde eine Ökologische Studie durchgeführt, um die Charakteristika der stationären Versorgung von Tuberkulosepatienten in den Regionen der Russischen Föderation zu untersuchen. Die Analyse umfasst deskriptive und analytische Methoden auf Ebene der Russischen Föderation und ihren 79 Verwaltungsregionen (und 10 autonomen Gebieten). Für die Analyse wurde die Software „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS) Version 14 verwendet.

3.2.6. Untersuchung der stationären Bettenkapazität

Es wurde die Bettenkapazität für die stationäre Tuberkulosebehandlung in der Russischen Föderation quantifiziert und in Beziehung zur Zahl neuer Tuberkulosefälle pro Jahr gesetzt.

Um den Bedarf für die stationäre Behandlung neuer Tuberkulosepatienten zu ermitteln wurden drei Bedarfsszenarien kalkuliert: Die durchschnittliche Mindestverweildauer (1), die Verweildauer bei kompletter Tuberkulosebehandlung im stationären Bereich (2), und die maximale Verweildauer bei 20% durch Komplikationen bzw. MDR-Tuberkulose verlängerte Behandlung (entsprechend einer Behandlungszeit von 18 Monaten bei multiresistenter Tuberkulose von) und 75% komplette Behandlung im stationären Bereich (s.u.).

Szenario 1 (Minimum-Szenario:) Die Verweildauer eines Tuberkulosepatienten beträgt durchschnittlich 5 Wochen. Dies entspricht einer geschätzten Zeit bis zur Sputumkonversion (negativ) unter Behandlung, für die der Patient in der Regel stationär bleiben soll.

Szenario 2 Die stationäre Therapie eines neuen Tuberkulosepatienten beträgt durchschnittlich 6 Monate. Dies entspricht der Gesamttherapiedauer, d.h. Intensiv- und Erhaltungsphase nach DOTS.

Szenario 3 (Maximum-Szenario:) Die Zeit der stationären Behandlung von 20% der neuen Patienten beträgt 18 Monate. (Dies entspricht theoretisch der Behandlungsdauer bei multiresistenter Tuberkulose.) Die restlichen Fälle sind 6 Monate in stationärer Behandlung.

Es wurde die theoretisch notwendige Bettenkapazität für alle drei Szenarien berechnet und der tatsächlichen Kapazität an Tuberkulosebetten in Russland gegenüber gestellt.

3.2.7. Untersuchung der stationären Gesundheitsversorgung für Tuberkulose

Es wurde die mediane Verweildauer von Tuberkulosepatienten pro stationäre Aufnahme in zivilen Tuberkuloseeinrichtungen für das Jahr 2001 berechnet.

Die Zahl gemeldeter neuer Tuberkulosefälle in der Zivilbevölkerung (Meldeformular 33; 2001) wurde als Proxy-Indikator für den jährlichen medizinischen Bedarf der Tuberkulose-Krankenversorgung in den Verwaltungsregionen gewählt.

Die Zahl der Tuberkulosebetten wurde als Indikator für die regionale Bettenkapazität verwendet.

Die Zahl der Bettentage und die Zahl der stationären Aufnahmen wurden als Maß für die regionale stationäre Krankenversorgung für Tuberkulose gewählt.

Um die Assoziation zwischen medizinischem Bedarf, der Bettenkapazität als strukturellem Faktor und den zwei Indikatoren der Krankenversorgung zu untersuchen, wurde die Zahl der gemeldeten Tuberkulosefälle und die Zahl der Tuberkulosebetten auf Regionsebene jeweils mit i) der Zahl der Bettentage und ii) der Zahl der stationären Aufnahmen korreliert. Pearsons Korrelationskoeffizient und P-Werte für 2-seitige Signifikanz wurden berechnet.

Weiterhin wurde die durchschnittliche Bettenbelegung in den Regionen (Tage pro Bett) berechnet und grafisch dargestellt. Die mittlere Patientenverweildauer wurde mit dem Bettendurchsatz korreliert. Wiederum wurden Pearsons Korrelationskoeffizient und P-Werte für 2-seitige Signifikanz berechnet.

3.2.8. Vergleich der Charakteristika in DOTS- vs. Non-DOTS Regionen

Die Charakteristika der stationären Tuberkulose-Krankenversorgung wurden zwischen DOTS-Pilotregionen und Regionen nach traditionellem russischen Kontrollmodell verglichen. Zu diesem Zweck wurden die 79 Verwaltungsregionen und 10 autonomen Gebiete in DOTS vs. Non-DOTS Regionen eingeteilt. Einschlusskriterien für die DOTS-Pilotregionen waren wie folgt: (1) Vollständige Einführung der DOTS-Strategie vor 2001 mit Hilfe (2) wenigstens einer internationalen Partner- bzw. Donor-Organisation, (3) flächendeckende Einführung.

8 Verwaltungsregionen mit einer Gesamtbevölkerung von 10,6 Millionen Einwohnern entsprachen diesen Kriterien: Tomsk, Kemerowo, Leningrad, Mari El, Murmansk, Vladimir, Nowgorod und Orel. Die übrigen Regionen entsprachen der Kontrollgruppe (Non-DOTS). Die Durchschnittswerte für die relative Bettenkapazität, mittlere Bettenbelegung pro Jahr, mittlere Verweildauer pro stationäre Aufnahme sowie stationäre Aufnahmen pro ambulante Krankenbesuche wurden für beide Gruppen berechnet. Die Software STATA 10.1 wurde hierfür verwendet. Durchschnittswerte und 95%-Konfidenzintervalle wurden für beide Gruppen berechnet und zweiseitige t-Tests angewendet, um die Durchschnittswerte statistisch zu vergleichen („*t-test for unequal mean*“). P-Werte wurden berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Trend und Stabilität der Tuberkuloserate von 1992 bis 2006

Von 1992 bis 2000 stieg die Rate gemeldeter Tuberkulosefälle in der Russischen Föderation insgesamt um das 2,8-fache und erreichte im Jahr 2000 mit 90,3 Fällen pro 100.000 Einwohner ihren Höhepunkt. Seit 2001 haben sich die Fallzahlen auf hohem Niveau stabilisiert. Abbildung 4.01 zeigt die Fraktionen neuer (nicht vorbehandelter) Tuberkulosefälle (weinrot), vorbehandelter Fälle und geschätzter nicht gemeldeter Fälle in der Russischen Föderation im Zeitraum 1992 bis 2006.

Neue Tuberkulosefälle

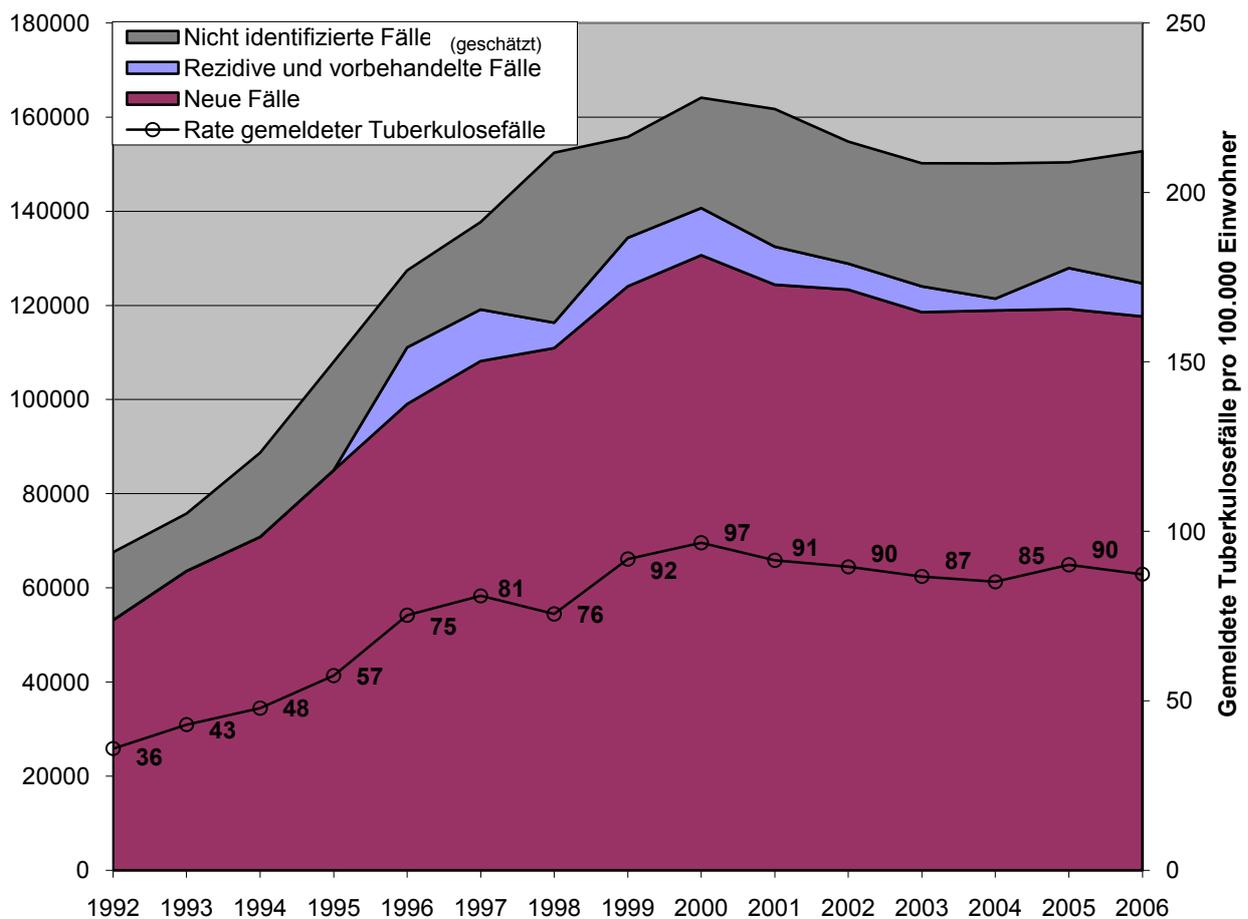


Abbildung 4.01: Tuberkulosezahlen in der Russischen Föderation: Neue Fälle, vorbehandelte und nicht identifizierte Fälle (geschätzt) im Verlauf 1992-2006.

Stabilität der Melderate

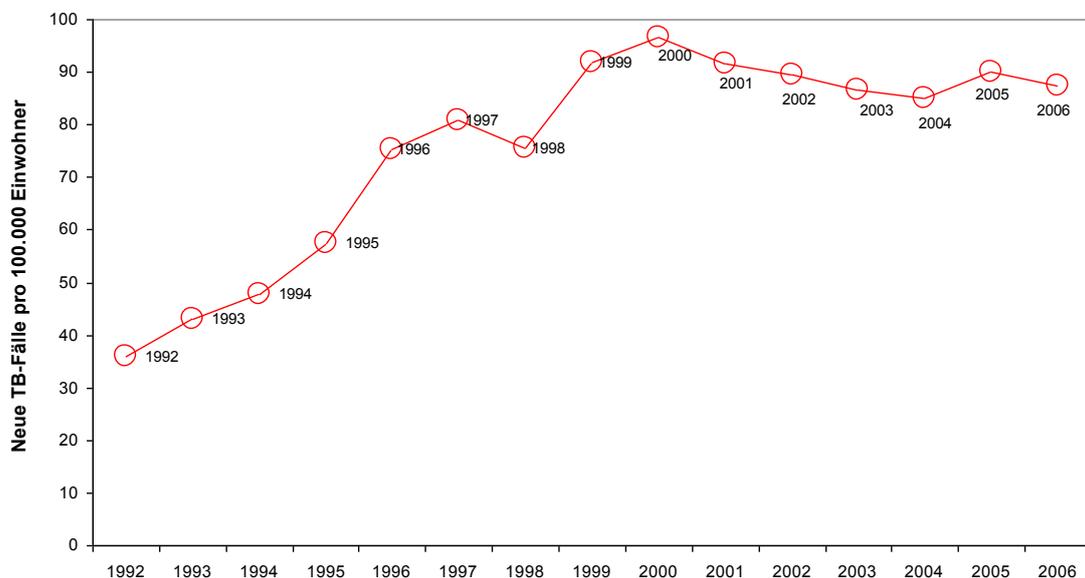
Es wurde die Stabilität der Tuberkuloserate in der Russischen Föderation im Zeitraum 1992 bis 2006 untersucht. Abbildung 4.02 zeigt die Tuberkuloserate Russlands (a) und die jeweilige prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorjahr (b). In den Jahren 1993-1996 sowie 1999 stieg die Tuberkuloserate pro Jahr um deutlich mehr als 10%. Seit 1999 blieben die jährlichen Trends stabil im Rahmen des -10%/+10%-Intervalls, größere Fluktuationen der Rate blieben aus (Abb. 4.02b).

Abbildung 4.02: Analyse der Stabilität der Tuberkuloserate in Russland

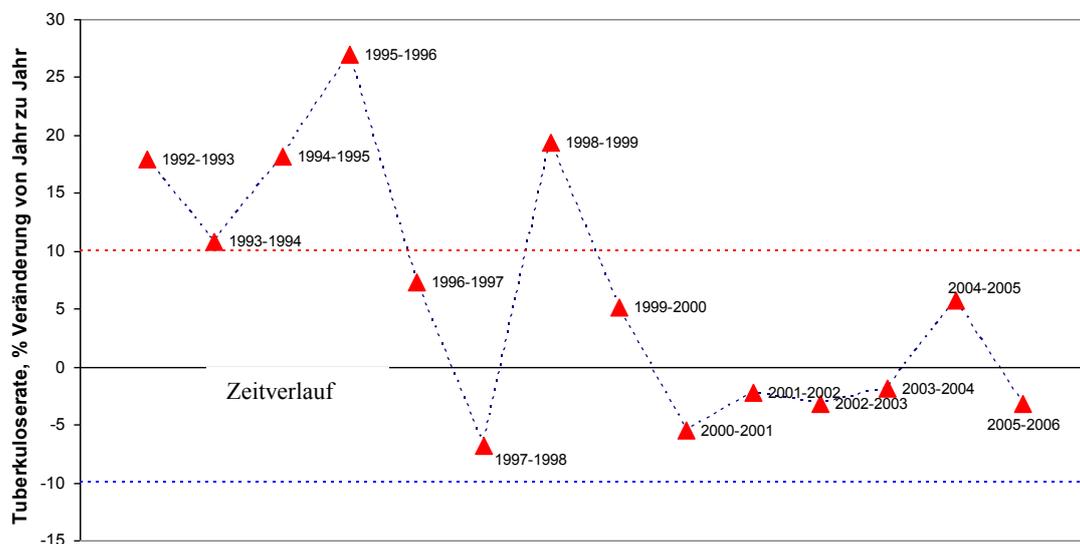
a: Registrierte Tuberkulosefälle pro 100.000 Einwohner) im Zeitraum 1992- 2006

b: Jährliche prozentuale Veränderungen der Tuberkuloserate im Zeitraum 1992 - 2006

a)



b)



4.2. Vollständigkeit regionaler Fallberichte

Im Zeitraum 1992-2006 berichteten insgesamt 77 von 79 Verwaltungsregionen durchgehend über die Zahl neuer Tuberkulosefälle in der Zivilbevölkerung. Lediglich in den Kaukasusregionen Inguschetien (1992-1994) und Tschetschenien (1994-2004) wurden im angegebenen Zeitraum keine Fallberichte übermittelt. Die fehlenden Berichte dieser zwei Regionen hatten keinen nennenswerten Einfluss auf die Trends der Tuberkuloserate (Daten nicht gezeigt).

Es wurde die Zahl der Verwaltungsregionen untersucht, die zusätzlich zu den zivilen Tuberkulosefällen (Meldeformular 33) jene aus nicht-zivilen Bevölkerungssektoren (v.a. aus Gefängnissen) an das Nationale Tuberkuloseprogramm meldeten.

Im Jahr 1995 stieg die Zahl der Regionen, die auch Tuberkulosefälle aus nicht-zivilen Einrichtungen meldeten, von 6 auf 30 von 79 Verwaltungsregionen. Die Zahl stieg im Laufe der späten 1990er Jahre kontinuierlich an und erreichte im Jahr 1999 fast 100% (78 von 79 Regionen; Abb. 4.03). Abbildung 4.04 zeigt den Anstieg neuer Tuberkulosefälle im Zeitraum 1992 - 2006 unterteilt nach zivilen und nichtzivilen Fällen.

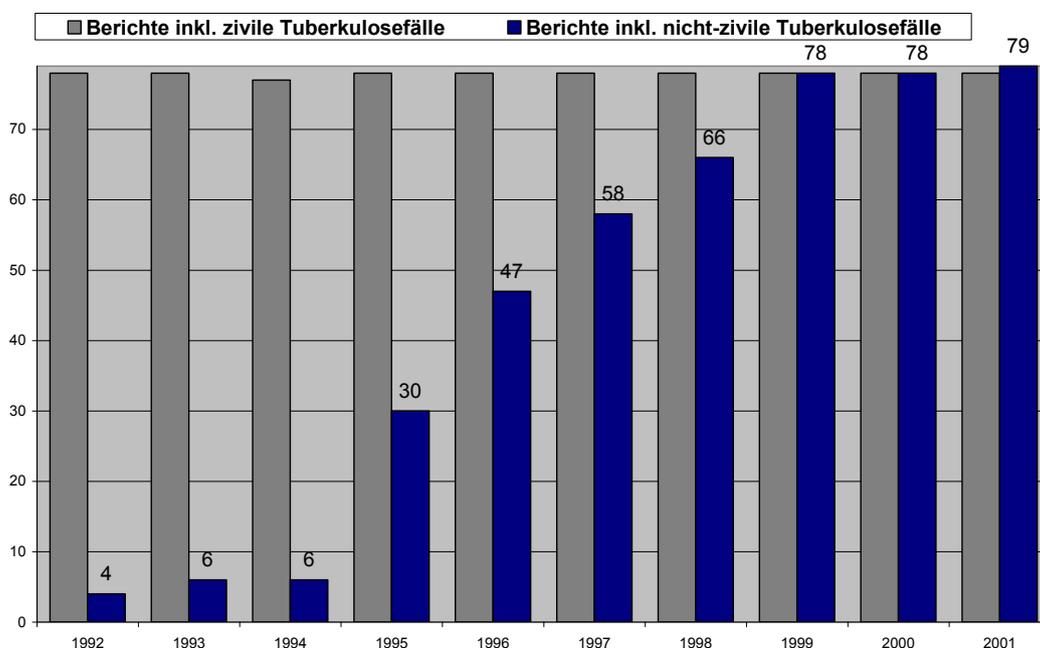


Abbildung 4.03: Zahl der Verwaltungsregionen mit Jahresberichten, für zivile (grau) und nicht-zivile (blau) Tuberkulosefälle für die Jahre 1992-2001.

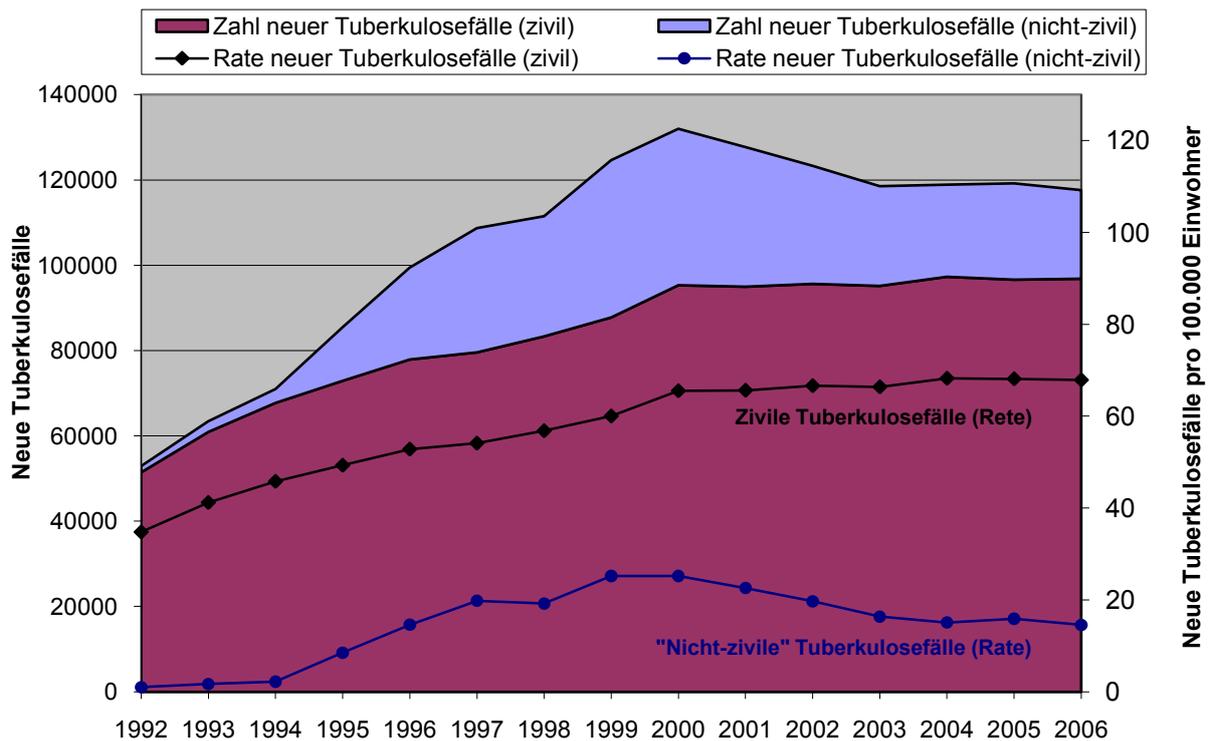


Abbildung 4.04: Fraktion ziviler und nichtziviler Tuberkulosefälle (Definitionen s.o.) auf der Meldebene des nationalen Tuberkuloseregisters

4.3. Validität der Berichterstattung einzelner Fallgruppen

Es wurde untersucht, wie valide einzelne Fallgruppen im Zeitraum 1992 bis 2006 registriert wurden. Die Untersuchung bezieht sich auf Fallgruppen nach dem Status der Behandlung (neue vs. vorbehandelte Fälle), dem Bevölkerungssektor (zivile vs. nichtzivile Fälle), nach betroffenen Organen (pulmonal vs. extrapulmonal) und dem Erregernachweis (sputumpositiv vs. -negativ).*

Untersuchung neue Fälle vs. Rezidive[†]:

Im Jahr 1996 variierte der Anteil der Patienten mit vorheriger Behandlungsanamnese zwischen 2 und 10%. (vgl. Abb. A4.05a; gelbe Balken).

Die Fluktuationen bei den gemeldeten Rezidiven trugen zwischen 1995 und 1996 sowie zwischen 1998 und 1999 teilweise zur Instabilität der Tuberkuloserate bei (Veränderungen von 27,9% bzw. 19,4%; vgl. Abb. 4.05b).

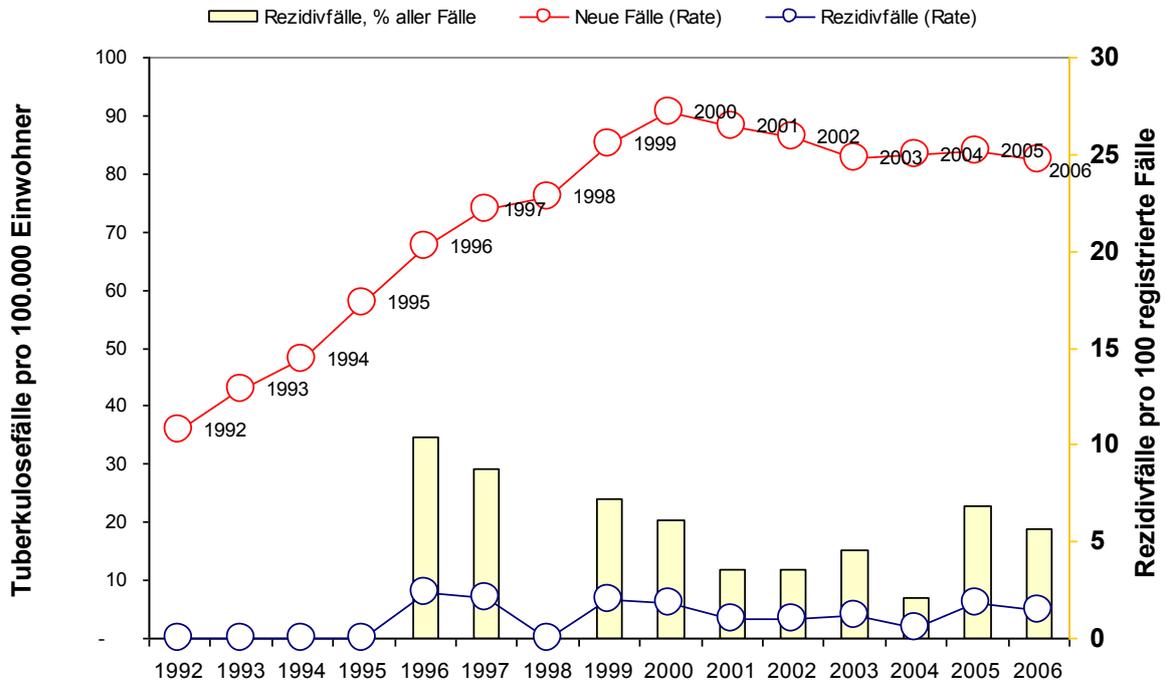
* Vergleiche hierzu Material und Methoden, 3.2.3.

[†] Erst seit 1996 werden Tuberkulosefälle in Russland nach Status einer vorher erfolgten Behandlung (im Weiteren genannt: „Rezidive“) an die Weltgesundheitsorganisation gemeldet.

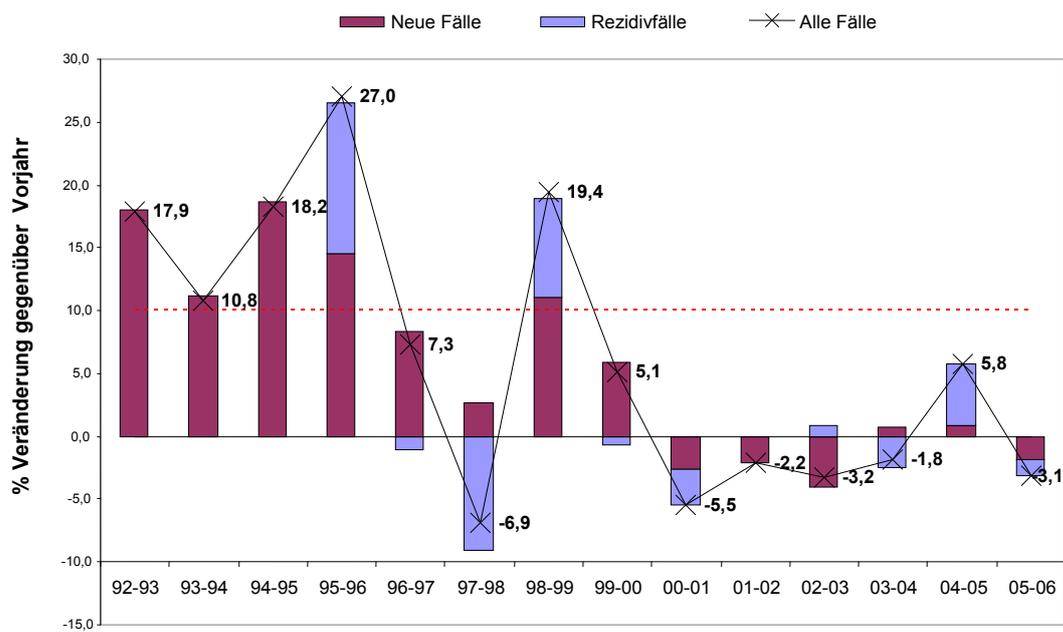
Abb. 4.05:

- a) Registrierte neue (nicht zuvor behandelte) Tuberkulosefälle (rot) und Rezidive (blau) pro 100.000 Einwohner, sowie prozentualer Anteil Rezidive an allen Fällen (gelbe Balken) in der Russischen Föderation
 b) Anteil neuer Fälle und Rezidive (blau) an der jährlichen prozentualen Veränderung der Rate

(a)



(b)



Untersuchung zivile vs. nicht-zivile Tuberkulosefälle*:

Es wurde der relative Anteil registrierter ziviler und nicht-ziviler Tuberkulosefälle sowie deren zeitlicher Einfluss auf die Tuberkuloserate untersucht.

Nachdem seit 1999 sämtliche Regionen[†] Tuberkulosefälle auch aus nichtzivilen Bevölkerungssektoren an das Nationale Tuberkuloseprogramm meldeten, erreichte der Anteil nichtziviler Tuberkulosefälle im Jahr 1999 mit 29,2% der Gesamtzahl registrierten Tuberkulosefälle einen Höhepunkt. Der Anteil sank bis zum Jahr 2006 auf 17,7%. Allein auf Strafgefangene entfielen im Jahr 2006 etwa 68% der nicht-zivilen Tuberkulosefälle bzw. 12% der Gesamtzahl der Fälle.

Abbildung 4.06 zeigt die jährliche prozentuale Veränderung der Tuberkuloserate nach dem jeweiligen Anteil ziviler und nichtziviler Fälle. Nach 1993 ist ein Wachstum der Tuberkuloserate von über 10% überwiegend auf den meldebedingten Anstieg nichtziviler Tuberkulosefälle im nationalen Register zurückzuführen. Die Rate ziviler Tuberkulosefälle stieg mit Ausnahme von 1993 um weniger als 10% gegenüber dem Vorjahr (Abb. 4.06).

Der leichte Rückgang der Tuberkuloserate in Russland seit der Jahrhundertwende ist weitgehend auf den nichtzivilen Sektor zurückzuführen (Abb.4.06).

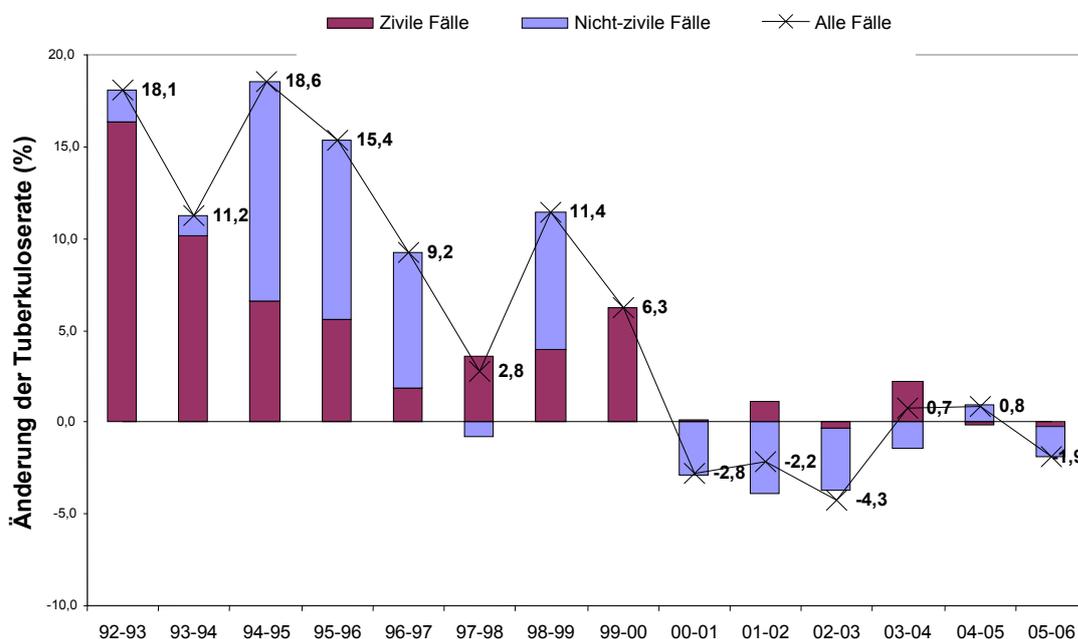


Abb. 4.06: Anteil ziviler und nicht-ziviler Fälle an der jährlichen prozentualen Veränderung der Tuberkuloserate in der Russischen Föderation (1992-2006)

* Anmerkung: Zur Vereinfachung der Darstellung beziehen sich die folgenden Angaben nur auf das Kontingent neuer d.h. nicht zuvor behandelter Patienten.

[†] Mit Ausnahme Tschetschniens für das zwischen 1994 und 2004 keinerlei Fallberichte, weder nach Meldeformular 8 noch nach Meldeformular 33, vorlagen.

Untersuchung pulmonaler (respiratorischer) vs. extrapulmonaler (extrarespiratorischer) Fälle

Anmerkung: Im internationalen Vergleich liegt der relative Anteil pulmonaler Tuberkulosefälle an allen Fällen bei ca. 80-85% (vgl. Material und Methoden 3.4.3).

In Russland wurden in der Zeit von 1992 bis 2004 respiratorische Fälle als pulmonale Fälle an die Weltgesundheitsorganisation gemeldet.* Erst seit 2005 werden pulmonale und extrapulmonale Fälle im eigentlichen Sinne der internationalen Definition berücksichtigt. Damit vergrößerte sich der Anteil an die WHO gemeldeter, extrapulmonaler Tuberkulosefälle artifiziell (Abb. 4.07a). Der relative Anteil pulmonaler Fälle erreicht damit 2005 das internationale Referenzintervall. Der Anteil extrapulmonaler Fälle ist weiter relativ gering (2006: 10,3%), d.h. an der Untergrenze des Referenzintervalls.

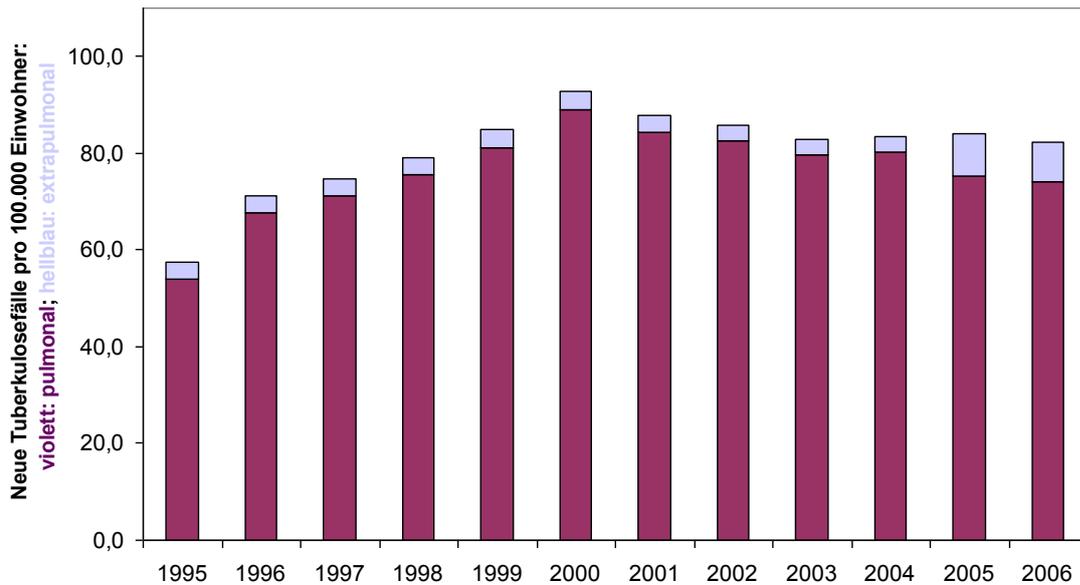
Bis auf die Änderung der Falldefinition im Jahr 2005 (s.o.) waren im Zeitraum von 1992 bis 2006 keine größeren Fluktuationen in der Ratio pulmonaler/extrapulmonaler Tuberkulosefälle zu beobachten: Die Jahreswerte streuen eng um die Regressionslinie (Korrelationskoeffizient $r^2=0.9$ in beiden Fallgruppen; vgl. Abbildung 4.07b).

* Respiratorische Fallzahlen enthalten jene Tuberkulosefälle mit betroffenen Lymphknoten, die intrathorakal aber extrapulmonal liegen.

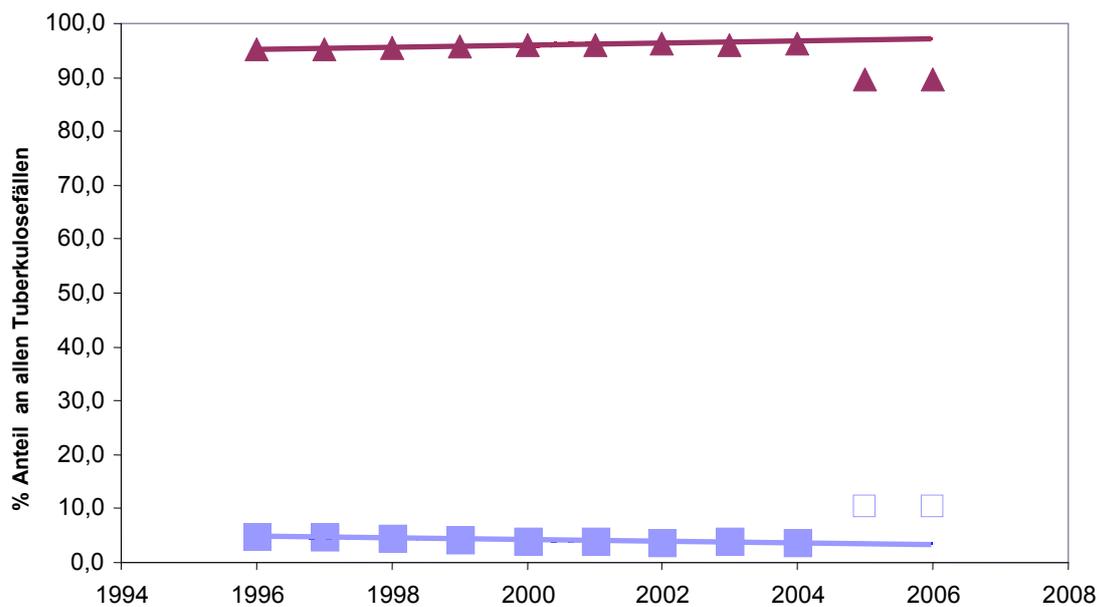
Abbildung 4.07

- a) Gemeldete neue Tuberkulosefälle pro 100.000 Einwohner; Anteil respiratorischer (violett) /extrarespiratorischer (hellblau) Fälle
- b) Relativer Anteil respiratorischer (weinrot; $R^2=0.88$) und extrarespiratorischer (hellblau; $R^2=0.89$) Tuberkulosefälle an allen neuen Fällen (nicht ausgefüllte Zeichen: pulmonale und extrapulmonale Fälle)

a)



b)



Untersuchung der Fallregistrierung nach mikrobiologischem Erregernachweis*

Es wurde der relative Anteil mikroskopisch bestätigter (sputumpositiver) bzw. mikroskopisch oder kulturell bestätigter Tuberkulosefälle (MBT+) an allen pulmonalen Tuberkulosefällen untersucht. Im Jahr 2006 waren 31% der pulmonalen Tuberkulosefälle in der Russischen Föderation sputumpositiv, ein bakterieller Nachweis per Kultur oder Mikroskopie (MBT+) gelang in 46% der Fälle. Der Anteil streute in den 79 Verwaltungsregionen zwischen 9 und 61% bzw. 28 bis 82% (Abb. 4.08).

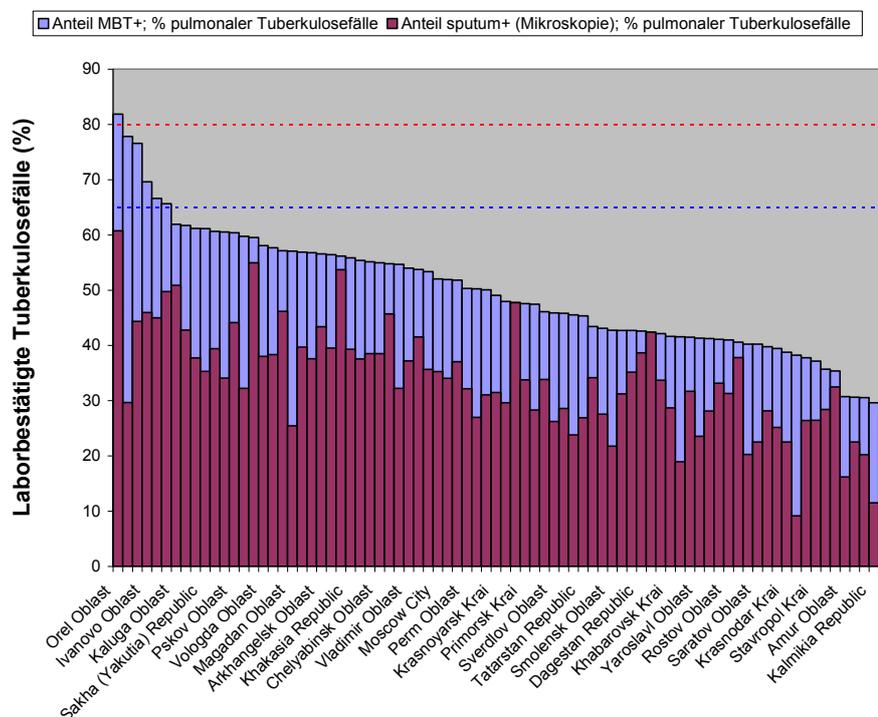


Abbildung 4.08: Tuberkulose-Erregernachweis in 79 Verwaltungsregionen der Russischen Föderation, (rot und blau gestrichelte Linien: Referenzbereich der WHO)

* Anmerkung: Lt. Regerezbereich der WHO liegt der Anteil sputumpositiver an allen pulmonalen Tuberkulosefällen bei wenigstens 65% (vgl. Material und Methoden 3.2.3). Aufgrund unterschiedlicher Laborstandards in den Ländern wird nach Maßgabe der WHO der mikroskopische Nachweis von säurefesten Stäbchen als Vergleichsgrundlage für die Definition sputumpositiver Fälle gewählt. Die russische Definition „M. tuberculosis positiv“ („MBT+“) bezieht sich hingegen auf den Labornachweis nach jeglicher Methode. Traditionell ist die Kulturuntersuchung in Russland verbreiteter als die mikroskopische Untersuchung. Seit 1999 werden in Russland beide Indikatoren registriert. Aufgrund der Datenlage vor 2005 wurden respiratorische Tuberkulosefälle als Bezugsgrundlage gewählt.

Abbildung 4.09 zeigt die jährliche Dynamik der Tuberkulosefälle mit Erregernachweis in Russland. Der Anteil laborbestätigter Tuberkulosefälle (respiratorisch) bis zum Jahr 2000 auf 35,8% und stieg in der Folge wieder auf knapp 44% (Abb. 4.09b). Der Anteil sputumpositiver Fälle (mikroskopischer Nachweis säurefester Stäbchen) stieg seit 1999 kontinuierlich. Die Werte streuten eng um die Regressionslinie ($r^2=0,97$).

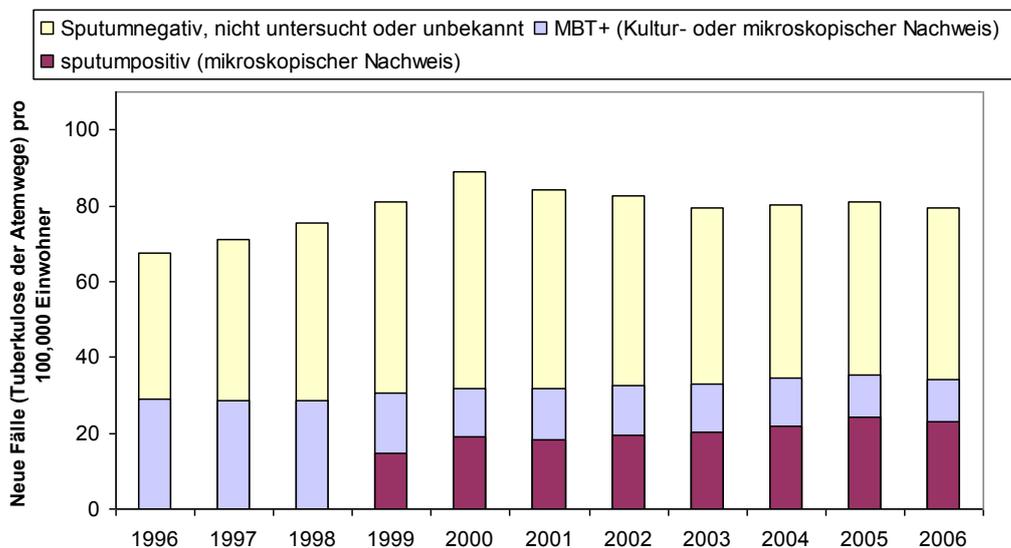


Abb. 4.09 a: Tuberkulose der Atemwege pro 100.000 Einwohner in der Russischen Föderation (gelb); hellblau: laborbestätigte Fälle (MBT+); violett: sputumpositive Fälle (mikroskopisch bestätigt)

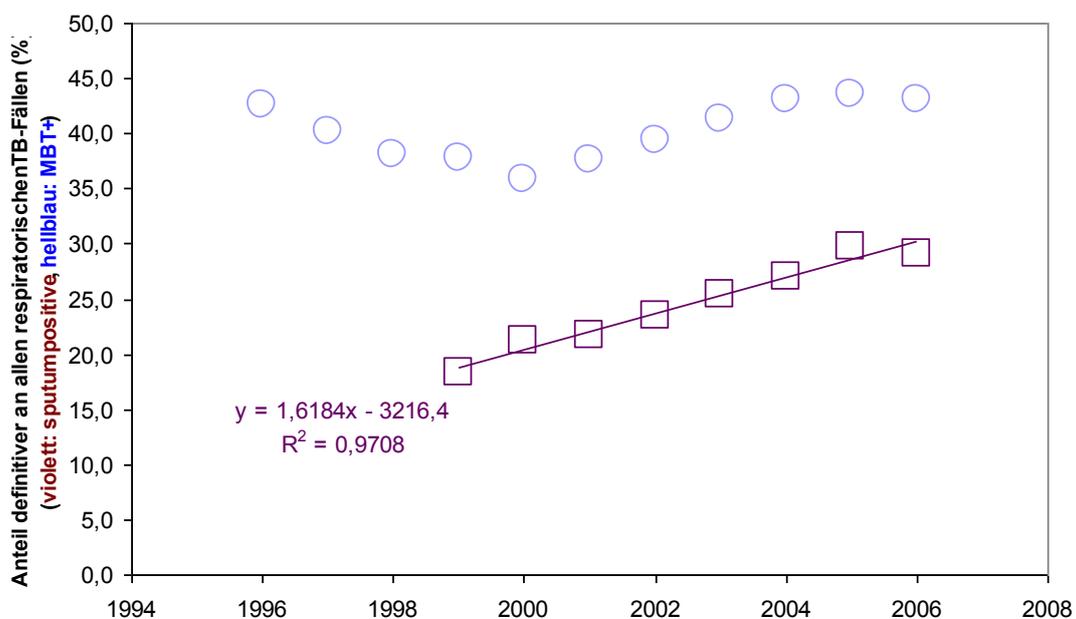


Abb. 4.09 b: relativer Anteil definitiver (laborbestätigter) an allen Tuberkulosefällen der Atemwege

4.4. Einfluss der Bevölkerungsscreenings auf die Tuberkuloserate

Im Jahr 2006 wurden in der Russischen Föderation etwa 59.904.000 Personen im Rahmen von Röntgenreihenuntersuchungen (Fluorographie) aktiv auf Tuberkulose untersucht. Dies entsprach 42,0% der Gesamtbevölkerung.

Im Rahmen Bevölkerungsuntersuchungen wurden im selben Jahr offiziell 53.881 neue Tuberkulosefälle identifiziert. Dies entspricht 53% aller neuen Tuberkulosefälle. Durchschnittlich wurde ein Fall pro 1.171 Untersuchungen registriert.

Der Anteil der Bevölkerung, der in den Regionen der Russischen Föderation im Jahr 2006 in Bevölkerungsuntersuchungen einbezogen wurde, korrelierte positiv mit dem Anteil der durch Reihenuntersuchungen (aktiv) identifizierten Patienten ($r^2 = 0,25$; Abbildung 4.10a).

Es wurde der relative Anteil der durch Bevölkerungsuntersuchungen identifizierten Fälle mit dem Anteil sputumpositiver Tuberkulosefälle verglichen. Je geringer der Anteil aktiv identifizierter Fälle in den Regionen war, desto höher war der Anteil sputumpositiver Fälle ($r^2 = 0,25$; Abbildung 4.10b).

Abbildung 4.10: Tuberkulose-Reihenuntersuchungen in den russischen Verwaltungsregionen und ihre Auswirkungen auf die Zahl der Tuberkulosefälle (**4.10a**) sowie den Anteil sputumpositiver Tuberkulosefälle (**4.10b**)

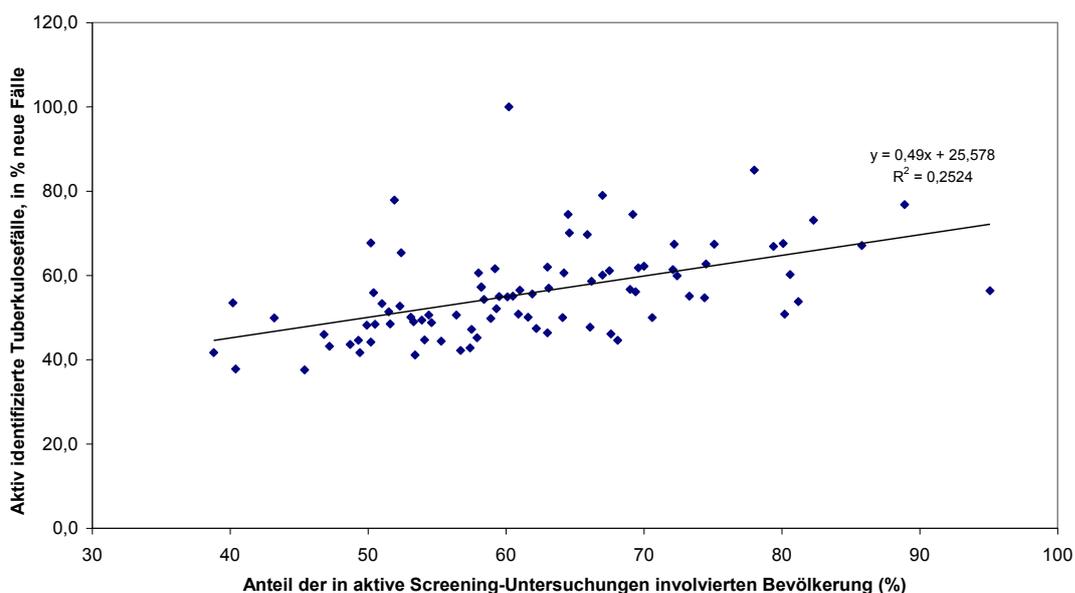


Abb. 4.10a: Verwaltungsregionen der Russischen Föderation: Anteil aktiv identifizierter Tuberkulosefälle und relativer Anteil der in Reihenuntersuchungen einbezogenen Bevölkerung im (Jahr 2006)

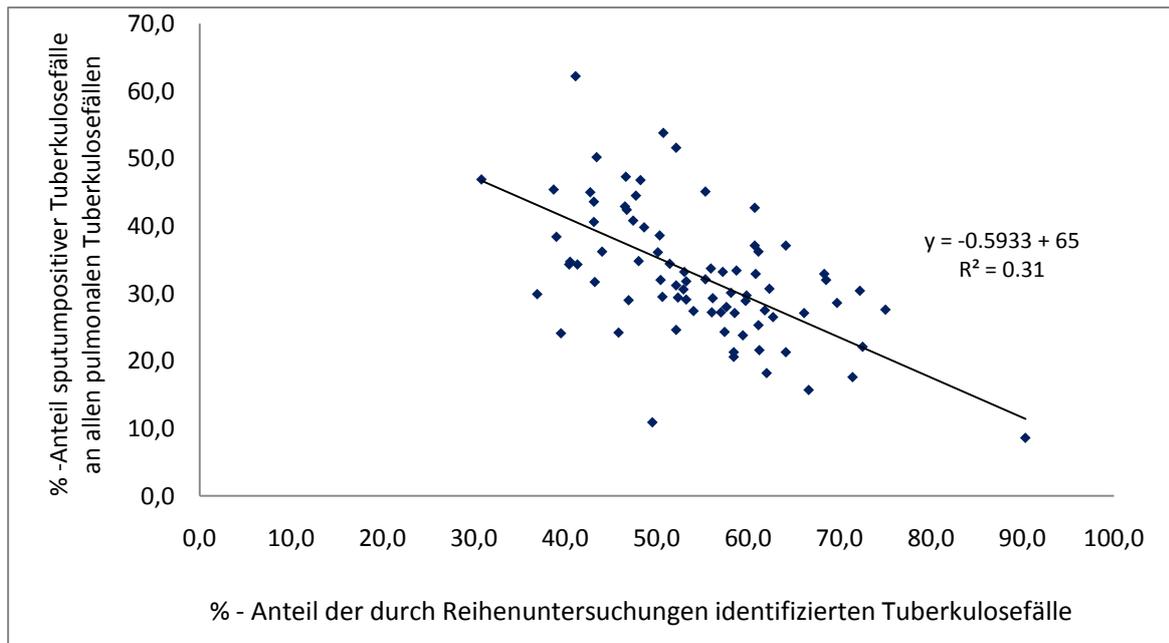


Abb. 4.10b: Verwaltungsregionen der Russischen Föderation: Anteil aktiv identifizierter Tuberkulosefälle und Anteil pulmonaler Fälle mit positivem Erregernachweis (sputumpositiv; Jahr 2006)

Es wurde die zeitliche Entwicklung der Tuberkuloserate unterteilt nach aktiver und passiver Fallidentifizierung untersucht. Ein Rückgang der Tuberkulosefälle in den späten 80er Jahren betrifft überwiegend den Anteil aktiv identifizierter Patienten (Abb. 4.11) – bei einem gleichzeitigen Rückgang der Bevölkerungsscreenings um ein Viertel (1985 bis 1991; Daten nicht gezeigt). Seit Beginn der 90er Jahre haben die Raten aktiv (i. R. von Bevölkerungsuntersuchungen) und passiv identifizierter Tuberkulosefälle einen ähnlichen Verlauf (Abb. 4.11).

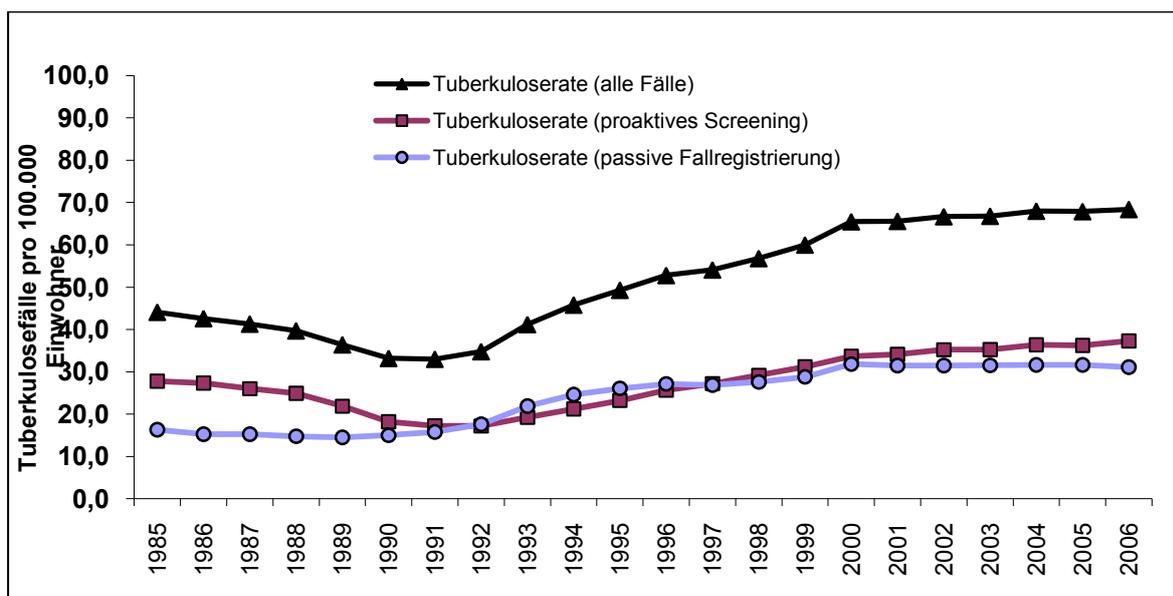


Abbildung 4.11: Russische Föderation: Rate neuer Tuberkulosefälle - gesamt und nach aktiver und passiver Fallidentifizierung 1985-2006

4.5. Geografische Verteilung der Tuberkuloseepidemie in Russland

4.5.1. Regionale Verbreitung registrierter Tuberkulosefälle im Jahr 2006

a) Absolute Fallzahlen

Es wurde die geografische Verteilung neuer Tuberkulosefälle in den sechs Föderalen Regionen der Russischen Föderation untersucht.

Von den im Jahr 2006 registrierten 117.646 neuen Tuberkulosefällen entfielen mit ca. 22% die meisten Fälle auf die Föderale Region Sibirien, gefolgt von der Wolgaregion mit 20% (Abb. 4.13; vgl. hierzu Abb. 3.02).

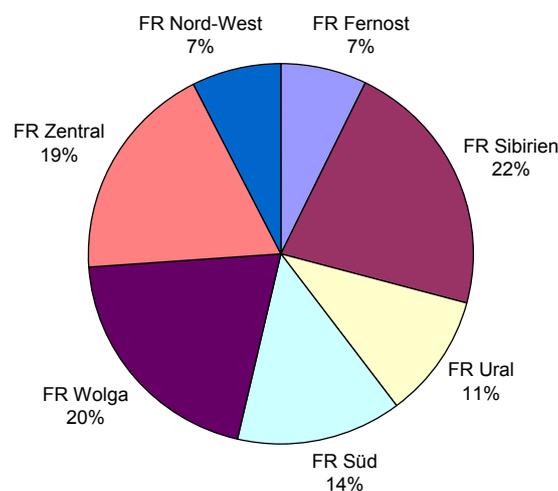


Abb. 4.13: Verteilung neuer Tuberkulosefälle in den sieben Föderalen Regionen (FR), 2006

Abbildung 4.14 zeigt die Verteilung neuer Tuberkulosefälle (absolute Zahlen) in 79 Verwaltungsregionen und 10 autonomen Gebieten der Russischen Föderation.

Derzeit existieren vier geografische Zentren mit dem höchsten Vorkommen neuer Tuberkulosefälle: (1.) der geografische Gürtel von der Region Swerdlowsk im Ural durch Südsibirien bis östlich zur Region Irkutsk am Baikalsee mit knapp einem Viertel aller neuen Tuberkulosefälle; (2.) die südliche Wolgaregion mit mehr als 15.000 Fällen; (3.) die nördlichen Kaukasusregionen mit ca. 10.000 Fällen und (4.) der Großraum Moskau mit 7.280 Fällen. Auffällig hoch ist des Weiteren die Zahl gemeldeter Fälle im Gebiet Primorsk am Japanischen Meer (südliche Fernostspitze; 3.350 Fälle). Die genannten Gebiete berichteten im Jahr 2006 insgesamt mehr als 55% aller neuen Tuberkulosefälle.



Abb. 4.14: Absolute Zahl gemeldeter Tuberkulosefälle in 79 Verwaltungsregionen und 10 autonomen Gebieten der Russischen Föderation im Jahr 2006.

b) Relative Fallzahlen (Tuberkuloseraten)

Die geografische Verteilung registrierter Tuberkulosefälle pro 100.000 Einwohner zeigt im Jahr 2006 ein starkes Ost-West- sowie ein Süd-Nordgefälle: Sibirien und Fernost wiesen mehr als doppelt so hohe Tuberkuloseraten auf, wie die Zentralregion. Die Raten in der Kaukasus- und Wolgaregion waren deutlich höher als in der Zentral- und Nordwestregion (Abb. 4.15). Tabelle 4.03 fasst die Situation der Tuberkulose in den sieben Föderalen Gebieten zusammen.

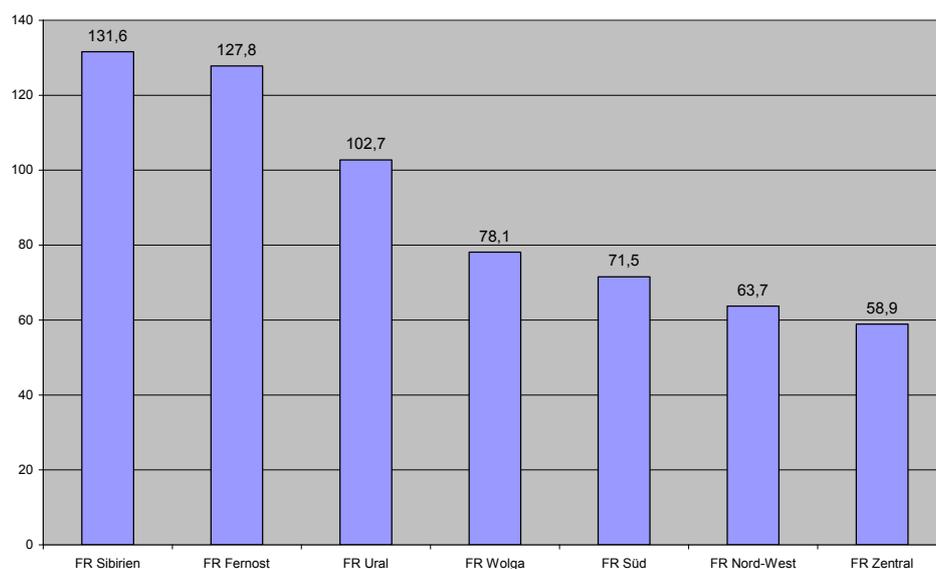


Abb. 4.15: Russische Föderation: Registrierte Tuberkulosefälle pro 100.000 Einwohner in 7 Föderalen Regionen (FR) im Jahr 2006.

Tabelle 4.03: Russischen Föderation: Übersicht der Meldezahlen zur Tuberkulose in sieben Föderalen Gebieten; Jahr 2006 (alle Bevölkerungssektoren)

Föderales Gebiet	Neu registrierte Fälle (%)	Rate neu registrierter Fälle (pro 100,000 Bewohner)	<i>Streuung in den Verwaltungsregionen</i>
Nordwest	8.684 (7%)	63,7	(40,6 - 134,6)
Zentral	22.012 (19%)	58,9	(36,4 - 100,3)
Wolga	23.815 (20%)	78,1	(54,9 - 116,4)
Süd (Kaukasus)	16.298 (14%)	71,5	(37,6 - 127,8)
Ural	12.574 (11%)	102,7	(75,3 - 137,5)
Sibirien	25.888 (22%)	131,6	(61,6 - 246,0)
Fernost	8.366 (7%)	127,8	(63,3 - 422,7)
RUSSLAND	117.646 (100%)	82,4	(36,4 - 422,7)

Die Rate der registrierten Tuberkulosefälle streute in den 79 Verwaltungs- und 10 autonomen Regionen von 36,4 bis 422,7 pro 100.000 Einwohner (Abb. 4.16).

Geografisches Zentrum der Tuberkuloseepidemie im Jahr 2006 war demnach Zentralsibirien und der südliche Ferne Osten. Besonders schwer sind die südlichen Grenzregionen zu Kasachstan (Kurgan, Novosibirsk, Altai) und zur Mongolei (Tuva, Buryatien) sowie die Fernost-Regionen Amur und Primosk an der Grenze zur chinesischen Provinz Mandschurei/Nordost-China betroffen. Landesweit höchste Tuberkuloseraten verzeichneten außerdem die Region Kaliningrad, die Republik Kalmückien am Kaspischen Meer und die autonome Provinz der Ewenken (17.000 Einwohner; Zentralsibirien), sowie der autonome Kreis der Korjaken (23.000 Einwohner; heute zum Oblast Kamtschatka gehörig).

Der europäische Teil Russlands (besonders Zentral- und Nordwestrussland) weist mit Ausnahme von Kaliningrad deutlich geringere Tuberkuloseraten auf, als der asiatische Teil östlich des Urals (Abb. 4.16).

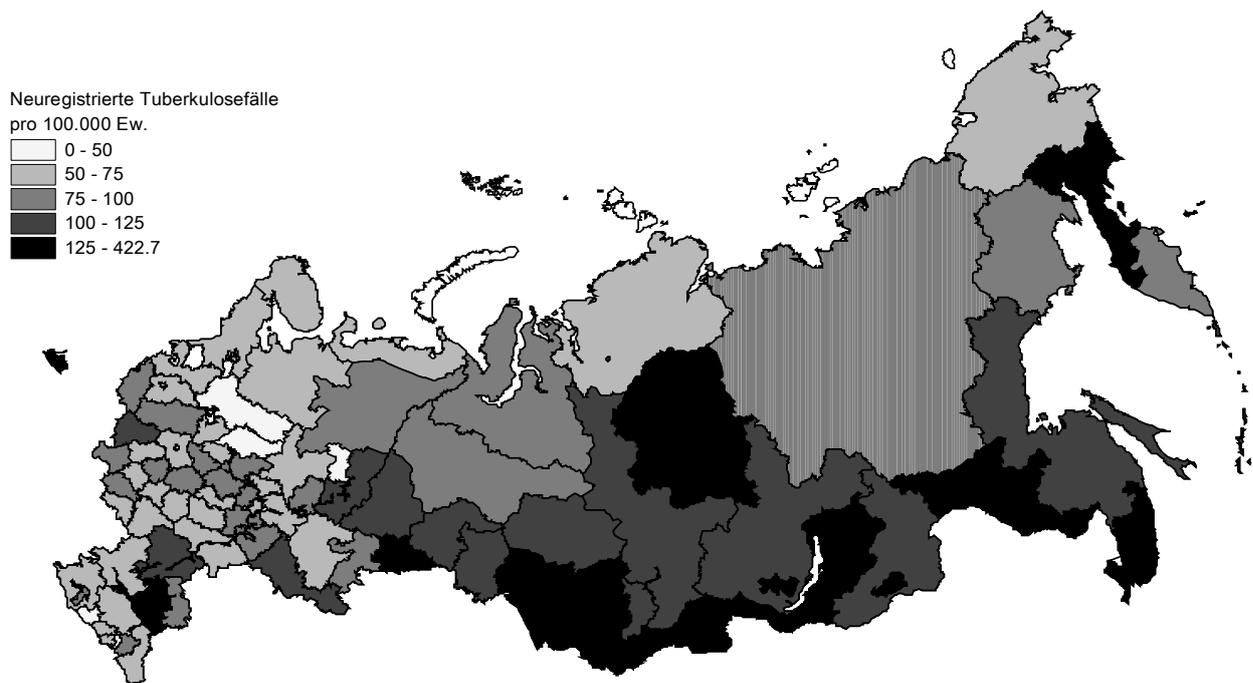


Abb. 4.16: Russische Föderation: Registrierte Tuberkuloseerkrankungen (neue, nicht zuvor behandelte Fälle) pro 100.000 Einwohner in 79 Verwaltungs- und 10 autonomen Regionen, Jahr 2006.

4.5.2. Regionaler Trend der Melderate im Zeitraum 1992 bis 2006

Es wurde der zeitliche Trend der Tuberkuloserate in vier geografischen Gebieten der Russischen Föderation untersucht (siehe Material und Methoden 3.4.4 und Abb. 3.03).

Die Tuberkuloserate (zivile Tuberkulosefälle) stieg von 1992 bis 1996 in allen vier Gebieten mit ähnlicher Wachstumsrate, ausgehend von leicht unterschiedlichen Ausgangsniveaus (vgl. Abbildungen 4.17 und 4.18). Seit dem Jahr 1997 variiert die zeitliche Dynamik der Tuberkuloseepidemie: Während die Gebiete Ost und Ural einen kontinuierlichen Anstieg der Tuberkuloserate bis 2004 um insgesamt 160% (gegenüber 1992) zeigen, stagniert der Anstieg in den Gebieten Süd-West und Nord-West bereits im Jahr 2000 bei ca. 80% bzw. 60% gegenüber 1992 (vgl. Abb. 4.17 und 4.18).

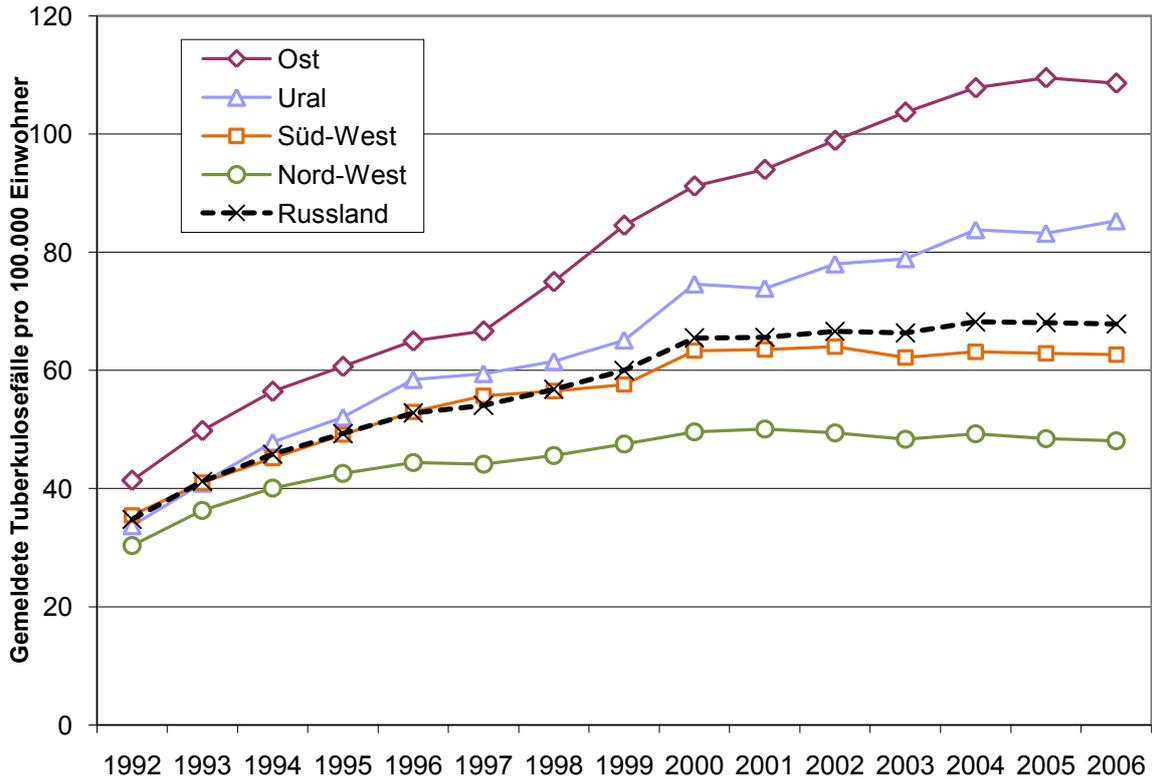


Abbildung 4.17: Russische Föderation: registrierte Tuberkulosefälle pro 100.000 Einwohner (Zivilbevölkerung) in vier geografischen Gebieten, 1992-2006

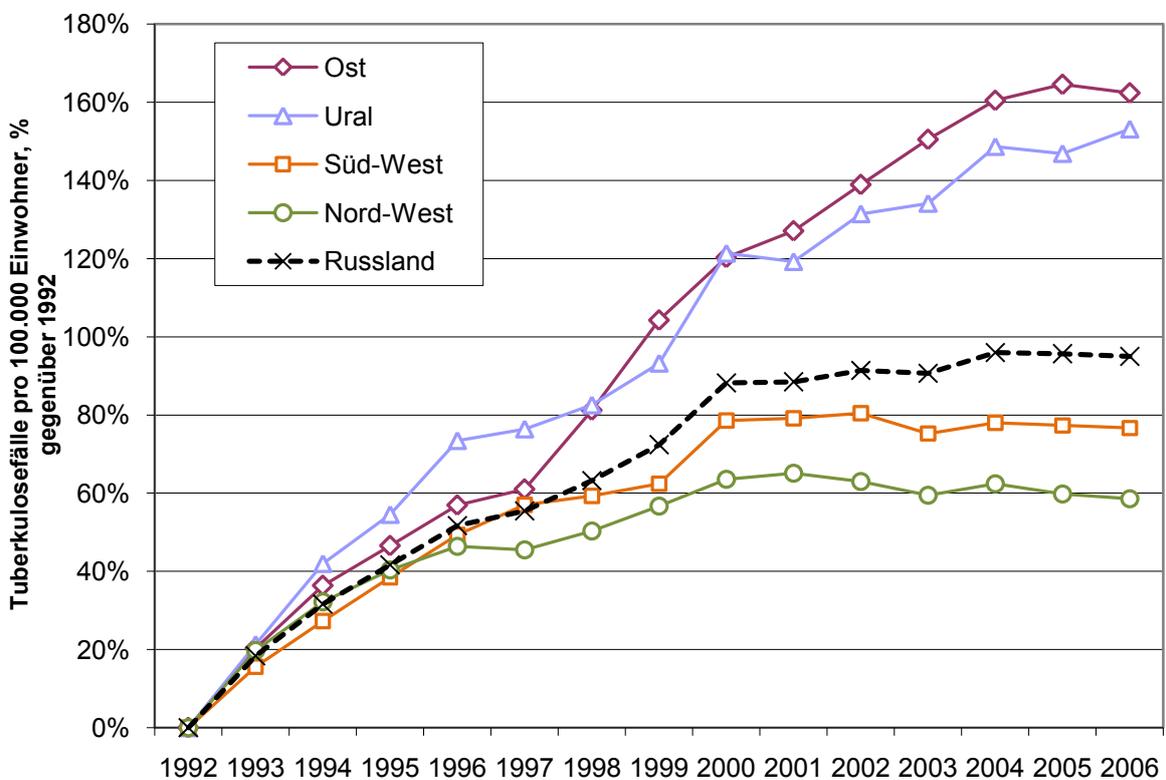


Abbildung 4.18: Russische Föderation: prozentualer Zuwachs der Tuberkuloseraten in vier geografischen Gebieten von 1992-2006 gegenüber 1992 (Zivilbevölkerung).

Es wurde der zeitliche Trend der Tuberkuloserate in 79 Verwaltungsraten und 10 autonomen Gebieten untersucht und der mittlere jährliche Anstieg 2000-2006 ermittelt (Abb. 4.19).

Derzeit verzeichnen nur zwei östliche Regionen* einen Rückgang der Tuberkuloserate, mehrheitlich aber die Regionen im europäischen Teil des Landes. Ein Anstieg der Rate ist neben einzelnen Regionen des europäischen Russlands, darunter Kaliningrad, hauptsächlich in den Regionen des Urals und den südsibirischen Grenzregionen zu Kasachstan, der Mongolei und China sowie in Fernost zu beobachten.

Verschiedene Regionen im ganzen Land zeigen seit 2000 eine Stabilisation der Rate auf im vgl. zu 1992 hohem Niveau bzw. einen hinsichtlich der Meldedaten unklaren Trend (Abb. 4.19; gelbe Regionen).

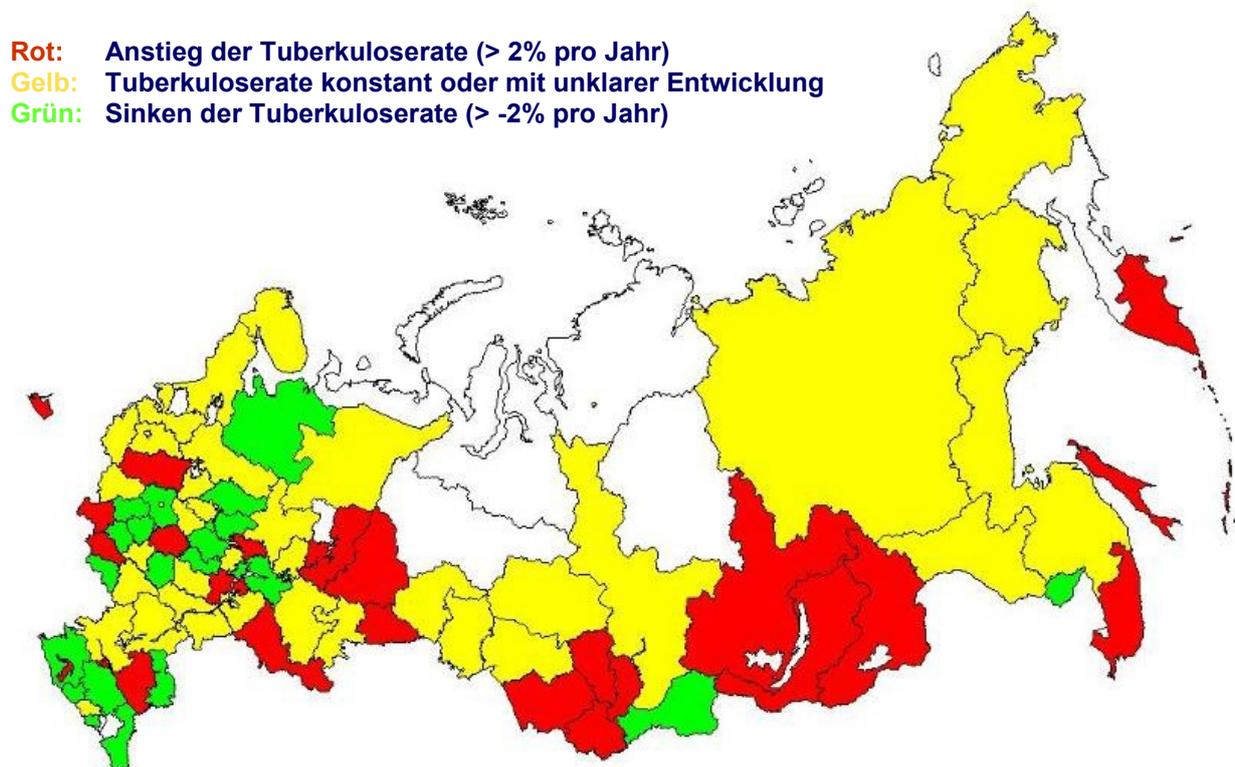


Abbildung 4.19: Russische Föderation: Mittlerer jährlicher Anstieg (logarithmisch) der Tuberkuloseraten in 79 Verwaltungsregionen 2000-2006 (vgl. Legende)

* Es handelt sich um die Regionen Republik Tuva und die Autonome Jüdische Region von 323 auf 246 bzw. 210 auf 131 Fälle pro 100.000 Einwohner. In beiden Regionen ist die Qualität der Meldedaten derzeit unklar.

4.6. Behandelte Tuberkulosefälle und stationäre Bettenkapazität

Im Jahr 2001 wurden in Russland ca. 120.000 Personen gegen Tuberkulose behandelt, davon ca. 95.000 in zivilen Behandlungseinrichtungen. Etwa ein Fünftel aller Fälle wurde in nicht-zivilen Einrichtungen (z.B. Militär und Strafvollzug) behandelt. Die Rate behandelter Fälle betrug 88,2 pro 100.000 Einwohner.

Im selben Jahr wurden zur Behandlung der Tuberkulose in zivilen, für Tuberkulose spezialisierten Einrichtungen landesweit 74.787 Betten für Erwachsene bereitgestellt. Für Kinder standen 7.240 Betten extra in entsprechenden Spezialeinrichtungen zur Verfügung. Die Ratio ‚Betten pro neu registrierter Tuberkulosefall‘ als relatives Maß der Bettenkapazität betrug respektive 0,86. Sie streute innerhalb der 89 Verwaltungsgebiete und autonomen Regionen zwischen 0.34 und 2,3 Betten pro neu registrierten Tuberkulosefall (vgl. Abb. 4.20).

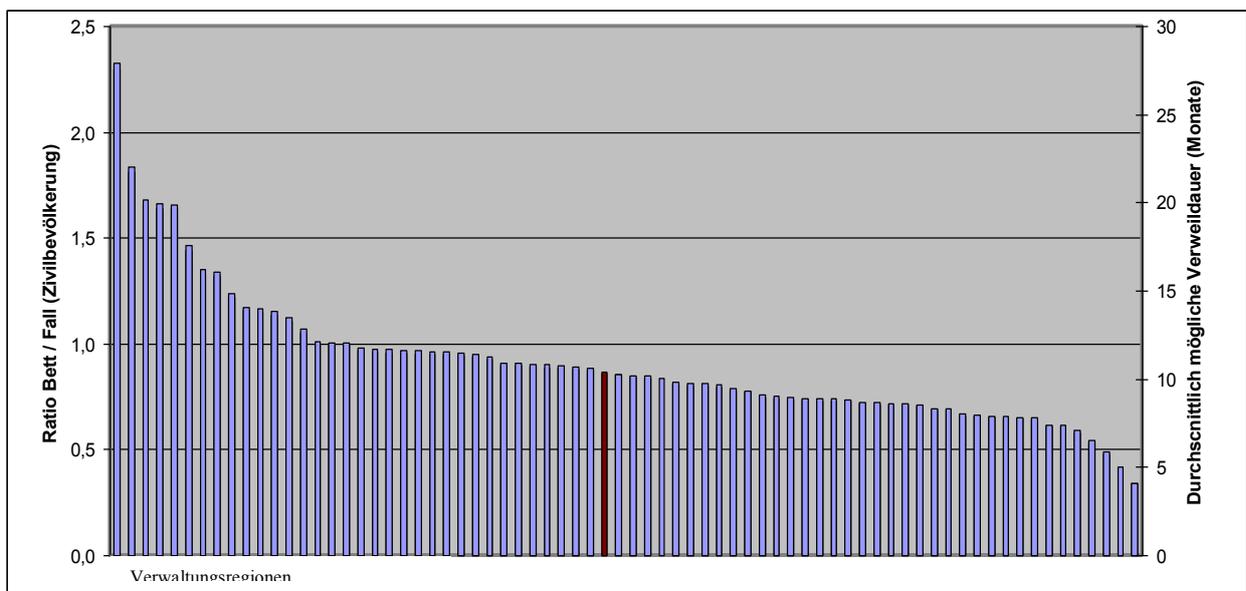


Abbildung 4.20: 72 Regionen mit verfügbaren Daten: Ratio verfügbarer Tuberkulosebetten pro neuregistrierte Fälle und durchschnittlich mögliche Verweildauer 2001. Farblich markiert: Durchschnittswert für die Russische Föderation.

Es wurde die theoretisch notwendige Zahl der Tuberkulosebetten für drei Szenarien berechnet und der tatsächlichen Bettenkapazität gegenübergestellt (siehe Material und Methoden 3.4.5). Tabelle 4.04 zeigt die Zahl benötigter Tuberkulosebetten für jedes der drei Bedarfsszenarien. Wenn sämtliche der 2001 gemeldeten neuen Tuberkulosefälle in Russland für 6 Monate stationär behandelt würden, stünden fast dreimal so viele Tuberkulosebetten zur Verfügung wie in diesem Falle benötigt (Tabelle 4.04; Szenario 2).

Von 59 Regionen mit verfügbaren Daten lagen 42 Regionen mit ihrer tatsächlichen Bettenkapazität teils weit über der errechneten Kapazität für das Maximalszenario; 52 Regionen lagen über der errechneten Kapazität für Szenario 2 (Abbildung 4.21). Somit kann von einer deutlichen Überkapazität an Tuberkulosebetten in Russland ausgegangen werden.

Tabelle 4.04: Kalkulierte Zahl benötigter Tuberkulosebetten für drei Bedarfsszenarien absolut und relativ (%) zur Zahl tatsächlich vorhandener Tuberkulosebetten (n=82.027)

Bettenkapazität / Bedarfsszenario	Benötigte Tuberkulosebetten (% der tatsächlichen Bettenkapazität)
Szenario 1 (5 Wochen stationäre Behandlung pro Fall)	5.391 (6,6)
Szenario 2 (6 Monate stationäre Behandlung pro Fall)	27.725 (33,8)
Szenario 3 (6 Monate Behandlung für 80% der Fälle; 18 Monate Behandlung für 20% der Fälle*)	42.974 (52,4)

*stationäre Behandlung bei resistenter Tuberkulose)

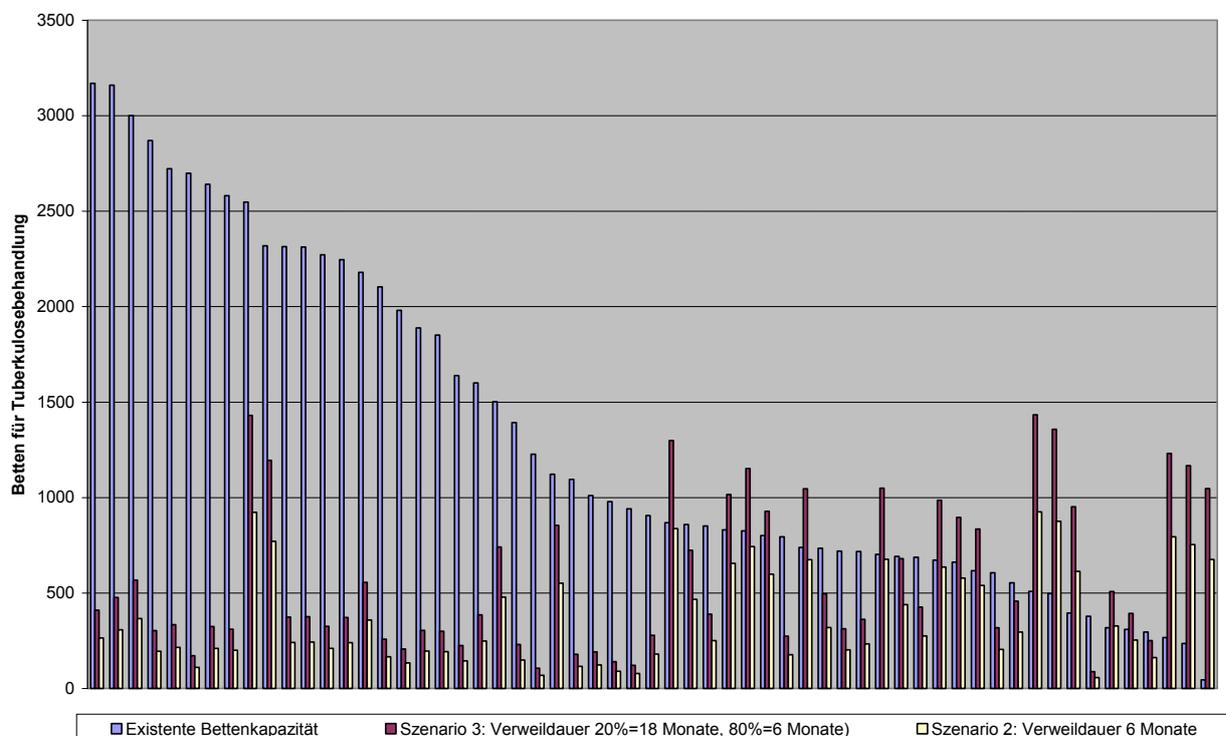


Abbildung 4.21: Tatsächliche Bettenkapazität für die stationäre Tuberkulosebehandlung und theoretisch notwendige Bettenkapazität für Szenario 2 und 3 in 59 Verwaltungsregionen Russlands.

4.7. Stationäre Gesundheitsversorgung 2001 und Verhältnismäßigkeit zum medizinischen Bedarf

4.7.1 Durchschnittliche Krankenhausverweildauer der Patienten im Jahr 2001

Die mediane Verweildauer in Tuberkulose-Behandlungseinrichtungen pro stationäre Aufnahme betrug 86 Tage. Sie streute innerhalb der 79 Verwaltungs- und 10 autonomen Regionen von 53 bis 132 Tage.

4.7.2 Stationäre Einweisungen als Maß für die Stationäre Versorgung

a) Korrelation mit der Zahl neuer Tuberkulosefälle (2001)

Die Zahl der stationären Aufnahmen in den Verwaltungsregionen korrelierte positiv mit der Zahl registrierter Fälle (Pearsons Korrelationskoeffizient $r=0,77$; $P<0,001$; siehe Abb. 4.22). In Regionen mit Fallzahlen >1.500 pro Jahr zeigte sich eine größere Streuung der Zahl stationärer Aufnahmen um die Regressionslinie. Abbildung 4.22 zeigt drei vergleichbare Regionen mit annähernd 2.000 registrierten Fällen. Diese Regionen verzeichneten jedoch mit ca. 4.000, 9.000 und 14.000 deutlich unterschiedliche Zahlen von Patientenaufnahmen.

b) Korrelation mit der verfügbaren Tuberkulose-Bettenkapazität

Die Zahl der Patientenaufnahmen in Tuberkuloseeinrichtungen korrelierte stark positiv mit der in den Regionen verfügbaren Bettenkapazität ($r = 0,94$; $P<0,001$; siehe Abbildung 4.23).

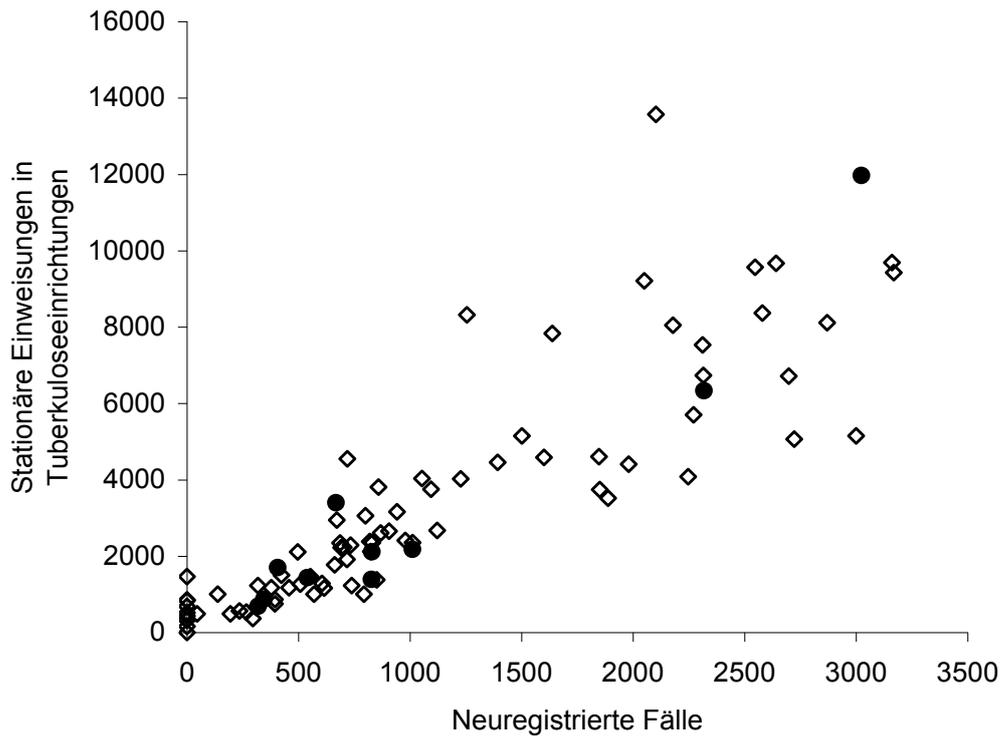


Abbildung 4.22: 79 Verwaltungsregionen: Zahl der stationären Einweisungen in Tuberkulose-Einrichtungen und neu registrierte Tuberkulosefälle, 2001. ($r = 0.77$; $P < 0,001$)
 Ausgefüllte Rhomben: DOTS-Pilotregionen

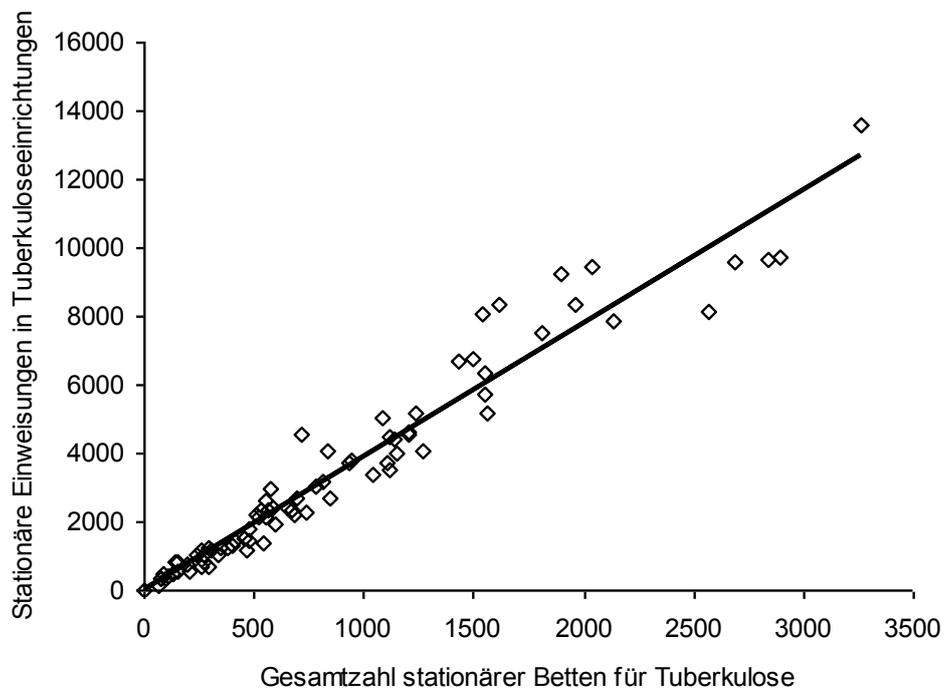


Abbildung 4.23: 79 Verwaltungsregionen: Zahl der stationären Einweisungen in Tuberkulose-Einrichtungen und stationäre Betten für Tuberkulose, 2001. ($r = 0.94$; $P < 0,001$)

4.7.3 Bettentage als Maß für die stationäre Versorgung

a) Korrelation mit der Zahl neuer Tuberkulosefälle (2001)

Die Zahl der Bettentage korrelierte in den Verwaltungs- und autonomen Regionen positiv mit der Zahl registrierter Tuberkulosefälle ($r=0,84$; $P<0,001$; siehe Abb. 4.24). In Regionen mit Fallzahlen >1500 pro Jahr zeigte sich (analog zu den Krankenhauseinweisungen; vgl. 4.7.2) eine größere Streuung der Zahl der Bettentage um die Regressionslinie.

b) Korrelation mit der Zahl der verfügbaren Tuberkulose-Bettenkapazität

Die Zahl der Bettentage in den Regionen korrelierte stark positiv mit der in den Regionen verfügbaren Bettenkapazität ($r = 0,99$; $P<0.001$; Abb. 4.25).

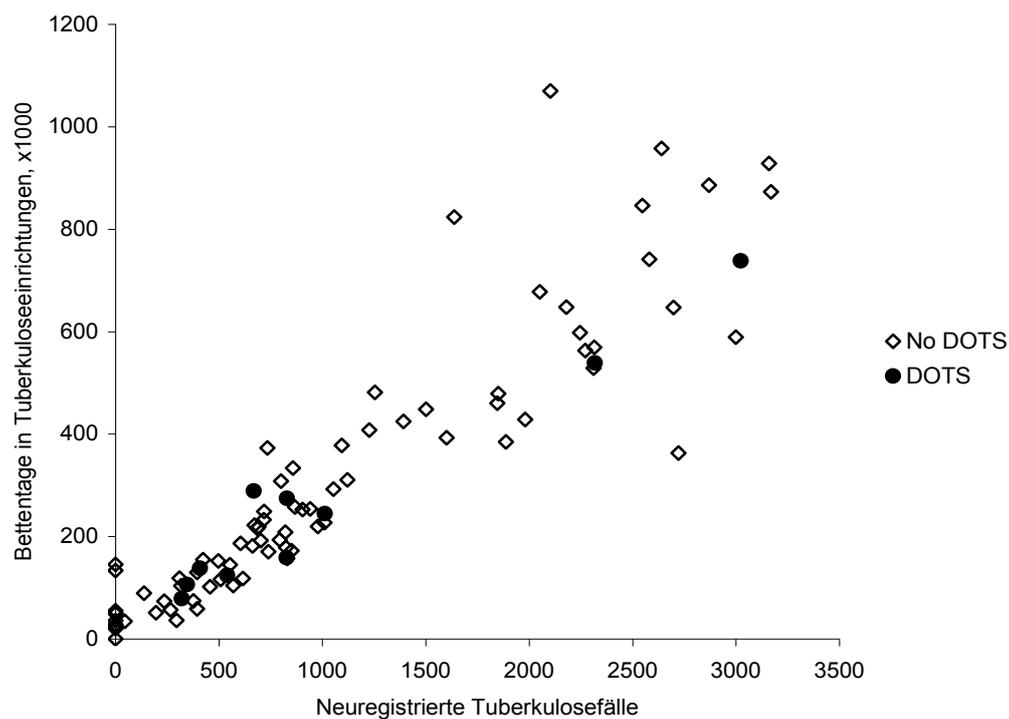


Abbildung 4.24: 79 Verwaltungsregionen: Bettentage und neu registrierte Tuberkulose-Fälle, 2001. ($r = 0.84$; $P<0,001$)

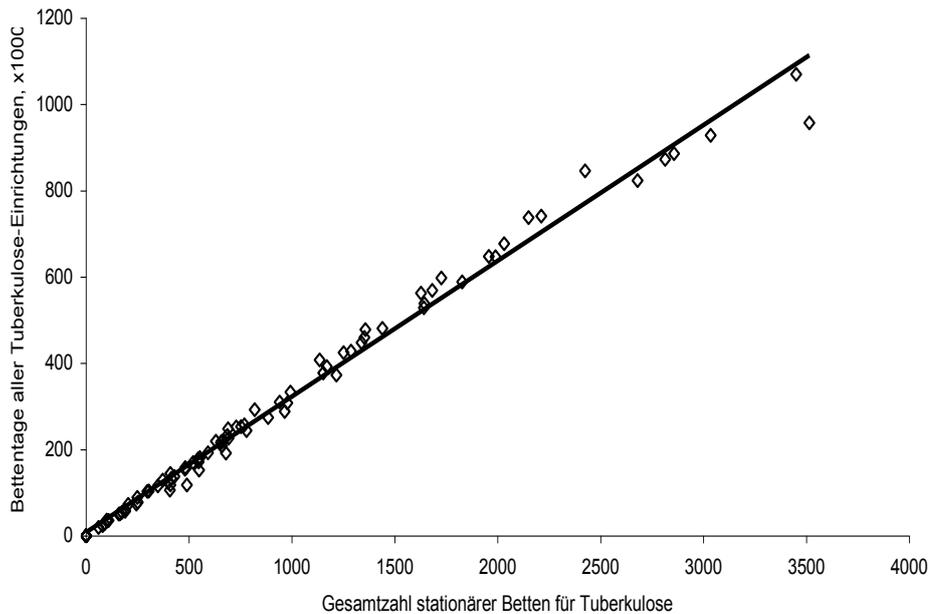


Abbildung 4.25: 79 Verwaltungsregionen: Bettentage und Zahl der Tuberkulosebetten, 2001 ($r=0.99$; $P<0,001$)

4.8. Tuberkulosebettenbelegung in den Verwaltungsregionen 2001

Die für Tuberkulosebehandlung zur Verfügung gestellten Betten sämtlicher Einrichtungen waren im Jahr 2001 durchschnittlich 325 Tage (89%) pro Jahr ausgelastet. Die Bettenbelegung streute in den Regionen von 214 bis 360 Tage im Jahr (59 - 99%). Abbildung 4.26 zeigt die Verteilung der Bettenbelegungen in den Verwaltungsregionen.

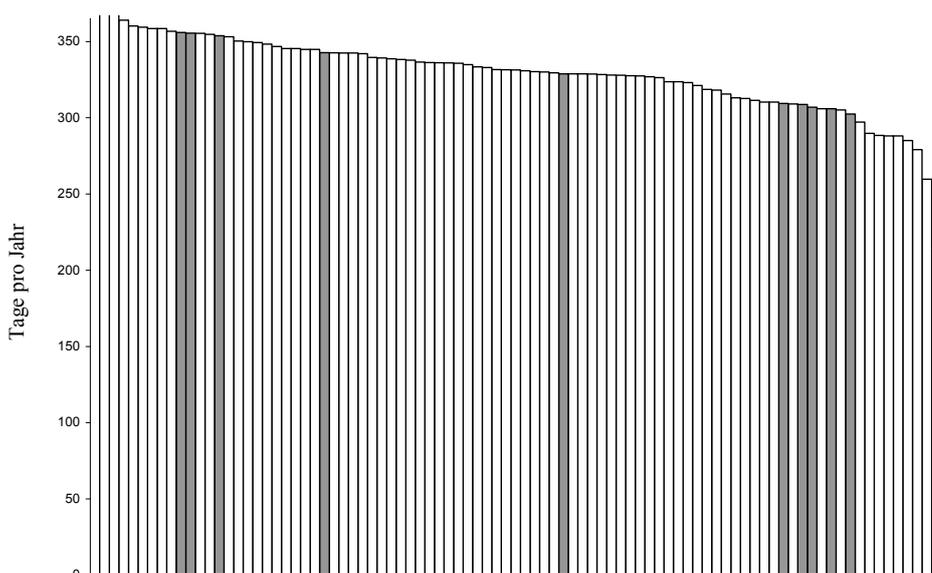


Abbildung 4.26: Russische Föderation: Verteilung der durchschnittliche Bettenbelegung (Tuberkulosebetten) in 79+10 Verwaltungsregionen. Schattiert: 10 DOTS-Pilotregionen.

4.9. Bettendurchsatz und Verweildauer in Tuberkulosekrankenhäusern

Es wurde der Bettendurchsatz* für Tuberkulosekrankenhäuser in 43 Regionen mit verfügbaren Daten berechnet und mit der durchschnittlichen Verweildauer in diesen Einrichtungen verglichen.

Abbildung 4.27 zeigt die Korrelation von Bettendurchsatz und durchschnittlicher Verweildauer. Die Zahl der Einweisungen pro Bett korrelierte negativ mit der Verweildauer der Patienten. Auffällig sind zwei Regionen am rechten unteren Rand der Abbildung. In diesen beiden Regionen wurde 2001 durchschnittlich ein Tuberkulosefall pro Bett aufgenommen. Die durchschnittliche stationäre Verweildauer dieser Patienten betrug fast 12 Monate.

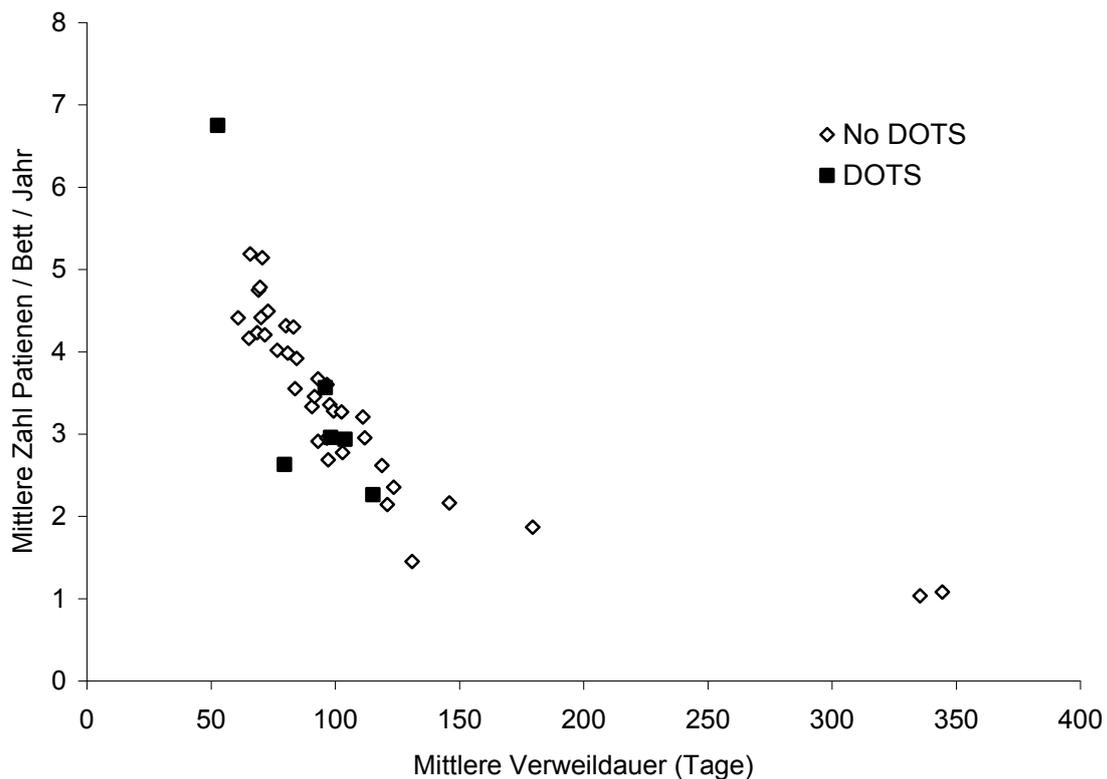


Abbildung 4.27: Korrelation zwischen Bettendurchsatz und mittlerer Patientenverweildauer in Russischen Tuberkulosekrankenhäusern ($r=0,53$; $P<0,001$; 42 Regionen mit verfügbaren Daten)

* Einweisungen pro Bett

4.10. Vergleich von Regionen mit internationaler Strategie (DOTS) vs. Regionen mit traditioneller Tuberkulose-Gesundheitsversorgung

Die 8 Regionen, in denen das WHO-Kontrollprogramm DOTS mit internationaler Unterstützung bis Anfang 2001 vollständig implementiert wurde, unterschieden sich bezüglich Bettenkapazität, Bettenbelegung, mittlerer Verweildauer und Ratio stationäre zu ambulante Behandlungen nicht signifikant von den Regionen mit traditionellem Modell der Tuberkulosekontrolle. (Tabelle 4.05).

Tabelle 4.05: Indikatoren der Bettenkapazität und der Krankenversorgung für Tuberkulose in 79 Verwaltungsregionen und 10 autonomen Gebieten der Russischen Föderation im Jahr 2001

Indikator	Russland	81 non-DOTS Regionen	8 DOTS-Regionen	P-Wert
	Durchschnitt (Streuung)	Durchschnitt (95% CI)	Durchschnitt (95% CI)	
Betten pro neu registriertem Fall (Ratio, Betten für ein Jahr)	0.90 (0,34-2,3)	0,91 (0,83-0,98)	0,86 (0,69-1,04)	0,60
Bettenbelegung (Tage, Erwachsene)	324 (214-360)	325,4 (319,8-331,1)	313,5 (291,4-335,6)	0,25
Mittlere Verweildauer (Tage pro Einweisung, Erwachsene)	86,4 (53-360)	86.0 (82,7-90,3)	86,5 (73,7 – 98,3)	0,93
Krankenhauseinweisungen pro ambulante Behandlung (Median)	16.7	16.7	17.4	0.74

95% CI = 95% Konfidenzintervall

5. Diskussion und Schlussfolgerungen

Ziel dieser Arbeit war eine Analyse und Neubewertung von Routinedaten für Tuberkulose in Russland nach den Standards und Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation.

Auf diesem Wege sollten (1) die Qualität der Meldedaten eingeschätzt sowie (2) die Bedeutung von Röntgenreihenuntersuchungen für die zeitlichen Trends der Melderate bewertet werden. (3) Eine Analyse regionaler Fallzahlen sollte Aufschluss über die geografische Verbreitung der Tuberkulose in der Russischen Föderation geben. (4) Schließlich sollten anhand von Gesundheitssystemdaten die Charakteristika der stationären Behandlung Tuberkulosekranker in Russland untersucht werden. Die Ergebnisse und ihre Bedeutung werden im Folgenden diskutiert.

5.1. Zur Vollständigkeit und Validität der Meldedaten in Russland

Gemäß den Vorgaben der WHO Task Force on TB Impact Measurement wurde die Vollständigkeit regionaler Fallberichte untersucht.

Die Arbeit zeigt, inwiefern sich die Vervollständigung der regionalen Fallberichte mit Tuberkulosefällen aus nichtzivilen Behandlungseinrichtungen in Russland während der 90er Jahre auf Stabilität und Trend der Melderate ausgewirkt haben.

In der Russischen Föderation wurden bis Anfang der 90er Jahre Tuberkulosefälle unter Strafgefangenen, Soldaten und Migranten nicht im zentralen Tuberkuloseregister erfasst [22], sondern im Rahmen der allgemeinen Gesundheitsberichterstattung sogenannter nichtzivilen Bevölkerungsbereiche an das Justizministerium gemeldet. Mit der Durchsetzung des Formulars 8 in den Regionen werden nun auch diese Tuberkulosefälle im Rahmen des Nationalen Tuberkuloseprogramms erfasst. So wurden Ende der 90er Jahre mehr als 35.000 neue Tuberkulosefälle aus Gefängnissen und anderen nichtzivilen Sektoren zusätzlich registriert – mehr als 25% der in Russland jährlich registrierten Fälle.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Analyse zeigt, dass ein nicht unerheblicher Teil des Anstiegs der Tuberkuloserate Russlands im Verlauf der 90er Jahre auf die Vervollständigung der landesweiten Berichterstattung zurückzuführen ist. Diese „Berichterstattungsartefakte“ müssen bei der Beurteilung nationaler und regionaler Trends der Tuberkulose in der Russischen Föderation und anderswo berücksichtigt werden.

Jedoch ist festzustellen, dass die Rate der Tuberkulosefälle -unabhängig von der Vollständigkeit der Berichterstattung- im Laufe der 90er Jahre auch und vor allem in nichtzivilen Bereichen deutlich angestiegen ist. Bobrik et al. dokumentieren einen steilen Anstieg der Tuberkuloserate in russischen Gefängnissen während der frühen 90er Jahre auf ca. 4.000 neue Fälle pro 100.000 Gefangene im Jahr 1997 [85]. Daraus wird ersichtlich, dass sich in der Melderate der Effekt der tatsächlichen Inzidenz mit jenem der Vervollständigung der Berichterstattung überlagert. Seit Ende der 90er Jahre ist die Vervollständigung der regionalen Berichte abgeschlossen und dürfte für den Trend der Tuberkuloserate nun keine größere Rolle mehr spielen.

Das Beispiel Russlands verdeutlicht, dass die Meldedaten für Tuberkulose auf nationaler Ebene unvollständig bleiben können. Dies steht im Einklang mit anderen Studien: Pillay und Clarke zeigten in einer Literaturanalyse, dass in Großbritannien zwischen 7% und 27% der jährlich aufgetretenen Tuberkulosefälle nicht als solche gemeldet waren [86]. Mor et al. schätzten die Vollständigkeit der Fallzahlen in den Meldesystemen von Niedriginzidenzländern Europas zwischen 65% und 100% [87].

Die Ursachen für unvollständige Meldedaten können auf verschiedenen Ebenen des Meldewesens liegen. Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Daten des nationalen Tuberkuloseregisters der Russischen Föderation erlauben keine Aussage über die Vollständigkeit der Fallberichte und Fallzahlen auf niedrigeren Ebenen des Gesundheitswesens, so z.B. die Zahl jener Tuberkulosefälle, die keinen Zugang zur primären Gesundheitsversorgung hat, bzw. die Zahl der Verdachtsfälle, die von Polikliniken oder ländlichen medizinischen Stützpunkten nicht zur weiteren Untersuchung an die zentralen Dispensare überwiesen werden. Die Vollständigkeit der Berichterstattung ist deshalb derzeit nicht abschließend zu bewerten, und weiterführende Untersuchungen in den Regionen der Russischen Föderation wären sinnvoll.

Verschiedene statistisch-epidemiologische Methoden, wie z.B. *capture-re-capture* oder *record linkage*, wurden in den vergangenen Jahren entwickelt und angewendet, um die Vollständigkeit von Tuberkulosedaten einzuschätzen [88-90]. Botha et al. zeigten in Südafrika, dass ein zentrales Laborregister (Sputumregister) behilflich sein kann, eine größere Zahl von Fällen zu identifizieren und zu behandeln. Die Studie deckte auf, dass in der Western Cape Province in Südafrika bis zu 5% aller Tuberkulosefälle vor Einführung des Laborregisters nicht identifiziert wurden und bis zu 26% nicht zur Behandlung erschienen und somit nicht registriert waren [77].

Analog hierzu könnten in Russland zentrale Labor- bzw. Röntgenregister zur Qualitätskontrolle von Meldedaten dienen, indem ein Abgleich der Untersuchungsdaten mit den Melderegistern der Tuberkulosekrankenhäuser durchgeführt werden könnte. Auch wäre es dadurch möglich, die Zahl jener Tuberkulosefälle abzuschätzen, die zwar diagnostiziert werden, aber nach Überweisung nicht zur Behandlung erscheinen.

Neben der Vollständigkeit der Fallberichte kann die Güte der Erfassung einzelner Fallgruppen einen Einfluss auf Trend und Stabilität der Melderate haben.

Entsprechend den Empfehlungen der *WHO Task Force on TB Impact Measurement* wurde diesbezüglich eine Analyse durchgeführt. Die vorliegende Arbeit deckt hierbei die Schwächen bzw. Herausforderungen des russischen Tuberkulosekontroll- und Meldewesens auf.

Im Rahmen der Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Anteil jener gemeldeten Tuberkulosefälle, die bereits zuvor gegen Tuberkulose behandelt wurden, deutlichen Schwankungen unterliegt (jährlich zwischen 2% und 10% aller registrierten Fälle, vgl. 4.3). Ursachen hierfür liegen in der Organisation des russischen Meldewesens begründet: Dieses war traditionell auf die Erfassung neuer Tuberkulosefälle beschränkt – unabhängig von deren vorherigem Behandlungsstatus. ‚Behandlungserfolg‘ war determiniert durch die Verbesserung des klinisch-radiologischen Befundes: Patienten mit residualen Veränderungen im Röntgenbefund und solche mit Heilung, aber erklärtem „hohem Rückfallrisiko“ blieben für mindestens 10 Jahre im System der sogenannten Dispensairegruppen registriert und unterliefen in der Regel multiplen Nachuntersuchungen [54]. Rezidivfälle wurden aus diesem Grunde nicht als inzidente Tuberkulosefälle registriert und gemeldet.

Zudem galt in Russland die WHO-Klassifikation für Rückfallerkrankungen, nach der heute weltweit Tuberkulosefälle mit vorheriger Behandlungsanamnese registriert werden, nicht. Die WHO unterteilt Fälle mit vorheriger Behandlungsanamnese in (i) Rückfälle nach gescheiterter Behandlung („treatment after failure), (ii) Rückfälle nach abgebrochener Behandlung („treatment after default) und (iii) Rückfälle nach erfolgreicher oder abgeschlossener Behandlung („Relapse“). Kriterium für einen Rückfall ist ein positiver Sputum- oder Kulturbefund [6]. Demgegenüber stützte sich in Russland die Diagnose des Behandlungserfolgs (engl.: „cure“) traditionell ausschließlich auf klinisch-radiologische Kriterien.

Eine zuverlässige und kontinuierliche Registrierung von Rezidivfällen einschließlich der standardisierten Überwachung ihres Behandlungserfolgs war somit nicht möglich. Erst mit der Reform des Meldewesens hinsichtlich der von der WHO geforderten Kohortenanalyse

und der Behandlungserfolge im Jahr 2004 sowie ein Jahr später durch die Einführung neuer Meldeprotokolle ebnete Russland den Weg für die Registrierung von Rückfallerkrankungen nach internationalen Maßstäben [91].

Jedoch existieren bis heute in den Regionen zwei Klassifikationssysteme parallel: jenes der Dispensairegruppen zur Behandlung und Nachbetreuung von Patienten und jenes entsprechend der Meldeformulare 8 und 33 für registrierte Tuberkulosefälle (vgl. 3.1.1.).

Die im Rahmen der Arbeit dokumentierten Schwankungen in der Zahl der Tuberkulosepatienten mit vorheriger Behandlungsanamnese legen nahe, dass es in den meisten Verwaltungsregionen Unregelmäßigkeiten bei der Erfassung bzw. Meldung dieser Patienten gibt. Dies hat nicht nur Auswirkungen auf die Überwachung der Tuberkulose und ihrer zeitlichen Trends. Auch eine repräsentative Überwachung des Behandlungserfolgs im Rahmen der WHO-Kohorten ist für diese Gruppe von Patienten ungewiss. Dies ist von besonderer Bedeutung, da laut Schätzung der WHO in Russland die Prävalenz multiresistenter Erkrankungen bei vorbehandelten Tuberkulosefällen heute deutlich höher ist als bei neuen Tuberkulosefällen (2002-2007: 48,6% vs. 13,0% [66]). Eine genaue Erfassung und Klassifizierung von Rückfallerkrankungen im Meldewesen Russlands sollte nicht nur deshalb dringend sichergestellt werden.

Verlässlich erscheint die Berichterstattung von pulmonalen vs. extrapulmonalen Tuberkulosefällen. Der Anteil pulmonaler Tuberkulosefälle liegt relativ konstant an der Obergrenze internationaler Vergleichswerte. Der relativ niedrige Anteil extrapulmonaler Patienten (ca. 10%) könnte ein Hinweis darauf sein, dass falsch-hohe Zahlen pulmonaler Fälle im Anschluss an Röntgenscreenings registriert werden. Darüber hinaus ist in einem zentralisierten und spezialisierten Tuberkulosekontrollsystem wie jenem Russlands eine mangelnde Erfassung von extrapulmonalen Fällen in nicht spezialisierten Einrichtungen prinzipiell nicht auszuschließen.

Wichtiges Kriterium für die Qualität der Meldesysteme ist die zuverlässige Erfassung definitiver Tuberkulosefälle, d.h. jener Fälle, bei denen ein bakteriologischer Erregernachweis möglich ist. Der Erregernachweis ist dabei nicht nur von entscheidender Bedeutung für die Überwachung der Tuberkulose schlechthin, sondern er ist auch Grundlage für die Diagnostik von Medikamentenresistenzen als Voraussetzung für eine gezielte Behandlung.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass der Anteil pulmonaler Tuberkulosefälle mit positivem Erregernachweis in Russland in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen ist – in den letzten Jahren zum Teil gegen den Trend der Gesamtzahl registrierter Fälle. Ursache hierfür

ist höchstwahrscheinlich nicht der tatsächliche Anstieg der Inzidenz definitiver Tuberkulosefälle, sondern eine verbesserte Diagnostik durch den landesweiten Ausbau von Laborkapazitäten in den vergangenen Jahren. Russland erkennt inzwischen die Notwendigkeit des mikroskopischen und kulturellen Erregernachweises an [92, 93]. Der Auf- und Ausbau eines landesweiten Labornetzwerks und die Ausbildung von Laborfachkräften sind derzeit Gegenstand des Föderalen Programms „Tuberkulose“ der Russischen Föderation. Finanziert wird das Programm mit Krediten der Weltbank sowie durch einen Grant im Rahmen der 4. Runde des *Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria* (GFATM) [94].

Jedoch bleibt der Anteil laborbestätigter pulmonaler Tuberkulosefälle weiterhin deutlich unter dem internationalen Referenzwert von 65% zurück (2006: 44%). Zum Vergleich: In Deutschland konnten im Jahr 2007 landesweit 76% aller pulmonalen Tuberkulosefälle bakteriologisch bestätigt werden [95]. In Russland sind hierbei auch die teils erheblichen regionalen Unterschiede von Bedeutung (Streuung: 30-80%; vgl. Ergebnisse, Abb. 4.08).

Ursächlich für den geringen Anteil laborbestätigter Tuberkulosefälle in Russland ist wahrscheinlich die weitverbreitete Praxis von Reihenuntersuchungen (vgl. Abschnitt 4.4).

Die vorliegende Arbeit dokumentiert zum ersten Mal einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Bevölkerungsuntersuchungen in den Regionen und dem Anteil der Fälle mit positivem Erregernachweis (vgl. Abbildung 4.10b). Je mehr Tuberkulosefälle aus den Screenings resultieren, desto geringer ist der Anteil laborbestätigter Tuberkulosefälle. Eine weitere mögliche Ursache ist der Mangel an mikrobiologischen Laboren in einigen russischen Regionen.

Hinsichtlich der Trends der Meldedaten lässt sich schlussfolgern, dass zumindest in den zurückliegenden Jahren die Rate laborbestätigter Tuberkulosefälle nur sehr eingeschränkt als Maß für die tatsächliche Entwicklung der Tuberkuloseinzidenz im Land verwendet werden kann, da sie mit anderen Faktoren wie der Verfügbarkeit von Laboren und der Praxis von Reihenuntersuchungen assoziiert ist.

Der prozentuale Anteil der Fälle mit Erregernachweis unter allen (pulmonalen) Tuberkulosefällen kann hingegen auf nationaler und regionaler Ebene als wertvoller Indikator für Ausbau und Verfügbarkeit der Labordiagnostik Verwendung finden.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Derzeit kann eine hinreichende Einschätzung der Qualität russischer Tuberkulosedaten anhand der Standards der *WHO Task Force on TB Impact Measurement* nicht getroffen werden. Grund hierfür ist, dass die Vollständigkeit der Tuberkuloseberichte anhand der Daten

nur orientierend auf überregionaler Ebene untersucht werden konnte. Unbekannt ist hingegen die Vollständigkeit der Fallberichte auf kleineren Ebenen, z.B. auf Ebene der medizinischen Stützpunkte und Krankenhäuser. Derzeit gibt es noch keine Untersuchungen, die die Vollständigkeit der Erfassung individueller Tuberkulosefälle untersuchen. Empfehlungen für Studienansätze wurden bereits genannt (S. 64). Neben der Vollständigkeit der Tuberkuloseerfassung war auch die in den Standards geforderte Untersuchung von Duplikaten und fehlerhaften Einträgen in den Fallberichten anhand der Datenlage nicht möglich. Derzeit existiert in Russland kein standardisiertes System zur Erfassung von Fallduplikaten oder fehlerhaft klassifizierten Tuberkulosefällen. Ein solches ist auch vor dem Hintergrund, dass Tuberkuloseberichte aus den Regionen überwiegend in nichtdigitaler Form per Fax übermittelt werden von Bedeutung.

Auch wenn eine abschließende Bewertung der Qualität russischer Meldedaten nicht möglich ist, so ist jedoch festzustellen, dass es in Russland in den letzten Jahren Fortschritte auf dem Weg zu einer vollständigeren und verlässlicheren Tuberkuloseberichterstattung gegeben hat. Dies betrifft vor allem die Einbeziehung nichtziviler Fälle in das nationale Tuberkuloseregister sowie die mikroskopische und kulturelle Bestätigung von Tuberkulosefällen. Die WHO betrachtet die Tuberkulosedaten aus Russland deshalb heute als weitgehend zuverlässig.*

Von großer Wichtigkeit sind künftig eine exaktere Erfassung von Tuberkulosefällen mit vorheriger Behandlungsanamnese und der weitere Ausbau von Laborkapazitäten zur Erfassung von sputum- und/oder kulturpositiven Tuberkulosefällen.

Die Etablierung eines nationalen Referenzlabors, die Einführung eines zentralen Laborregisters und digitalisierter Fallberichte sowie die kontinuierliche Schulung von Fachkräften in den Regionen könnten wertvolle Maßnahmen sein, um die Qualität des Meldewesens in Russland zu analysieren und weiter zu verbessern.

Von Bedeutung ist zudem auch eine bessere Vernetzung ziviler und nichtziviler Meldesysteme. Problematisch ist derzeit vor allem die Weitermeldung und -betreuung von Patienten bei Behandlungstransfer aus Justizvollzugs- in zivile Einrichtungen. So gab es im Jahr 2005 für rund 40% der aus Strafanstalten entlassenen Patienten keine Registrierung in einem regionalen Tuberkulose-Dispensaire [47]. Das bedeutet, dass eine adäquate Weiterbehandlung eines Großteils dieser Patienten nicht sichergestellt ist. Auch diesem Problem muss im Sinne einer besseren Tuberkulosekontrolle und Berichterstattung dringend Aufmerksamkeit geschenkt werden.

* persönliche Kommunikation mit Dr. Christopher Dye, WHO Stop TB Department, Geneva.

5.2. Zur Bedeutung von Reihenuntersuchungen für die Überwachung und Kontrolle der Tuberkulose

Die von der *WHO Task Force on TB Impact Measurement* veröffentlichten Standards zielen auf die Untersuchung der zeitlichen Trends der Melderate und den ihnen zugrundeliegenden Faktoren ab. Eine vollständige Untersuchung aller die Tuberkulose in Russland beeinflussenden Faktoren führt über das Ziel dieser Arbeit hinaus. Stattdessen wurde mit den Reihenuntersuchungen in der russischen Bevölkerung ein wichtiger Faktor untersucht, unter der Hypothese, dass sich Änderungen in ihrer Praxis auf die Trends der Tuberkulosezahlen auswirken können.

Es soll im Folgenden zunächst die Bedeutung der Reihenuntersuchungen für die Tuberkulosekontrolle generell und anschließend speziell für die Trends der Tuberkulose und ihre Überwachung in Russland diskutiert werden.

Die aktive Identifizierung von Tuberkulosefällen mittels Röntgenreihenuntersuchungen in der Bevölkerung bleibt derzeit ein zentrales Element der Tuberkulosekontrolle in Russland.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass ein Großteil der russischen Bevölkerung jedes Jahr unabhängig von Symptomen auf Tuberkulose untersucht wird. Jährlich resultiert etwa die Hälfte aller neuen Fälle aus diesen Untersuchungen. Ein Großteil der identifizierten Fälle ist dabei sputumnegativ und symptomfrei.

Röntgenreihenuntersuchungen waren seit den 30er Jahren des vergangenen Jahrhunderts weltweit verbreitet. Ziele dieser Bevölkerungsuntersuchungen waren die frühzeitige Identifizierung von Patienten zur Reduzierung der Sterblichkeit, die Isolierung kontagiöser Tuberkulosefälle zur Prävention von Übertragungen und die regelmäßige Untersuchung von Risikogruppen [96]. In vielen Ländern führte die Strategie von Reihenuntersuchungen zu einem deutlichen Rückgang der Tuberkuloseinzidenz und Sterblichkeit, so z.B. in den Vereinigten Staaten (Minnesota [97], Alaska [98]), Island [99] und Wales [100].

Jedoch lehnt die WHO seit 1974 Röntgenreihenuntersuchungen als Bevölkerungsscreening zur Identifizierung von Tuberkulosefällen ab und favorisiert stattdessen eine Optimierung des Zugangs der Bevölkerung zur Gesundheitsversorgung [101].

Folgende Gründe sprechen in der heutigen Zeit gegen eine Anwendung von Röntgenreihenuntersuchungen: (1.) Ein direkter Zusammenhang zwischen Dauer und Schwere der Erkrankung konnte bisher nicht gesichert werden. Ende der 60er Jahre konnte gezeigt werden, dass schwere bzw. „offene“ pulmonale Tuberkuloseerkrankungen bereits in

wenigen Wochen oder Monaten nach normalem Röntgenbefund entstehen können. Diese Fälle würden durch jährliche oder gar halbjährliche Reihenuntersuchungen nicht rechtzeitig erfasst [102-104].

(2.) Ein Großteil infektiöser Tuberkulosefälle ist zum Zeitpunkt der Sputumkonversion bereits symptomatisch und kann demzufolge bei gesichertem Zugang zur Gesundheitsversorgung passiv identifiziert werden [105]. (3.) Der hohe Kosten- und logistische Aufwand regelmäßiger Reihenuntersuchungen sowie (4.) die individuelle Strahlenbelastung stehen bei relativ geringem jährlichem Tuberkuloserisiko der Allgemeinbevölkerung in keiner Relation zu einem möglichen Nutzen [96, 106].

Jedoch ist ein Einsatz von Röntgenscreenings in Risikogruppen, wie z.B. bei Migranten, Obdachlosen und medizinischem Personal, in vielen Ländern durchaus üblich [107].

In der Russischen Föderation orientieren sich Prinzip und Praxis von Reihenuntersuchungen am individuellen Tuberkuloserisiko [49]; jedoch ist die Zahl der untersuchten Personen für einen rein risikoorientierten Ansatz mutmaßlich zu hoch.

Durch die Praxis ausgedehnter Röntgenscreenings ergeben sich in Russland erhebliche Probleme für die Tuberkulosekontrolle: Die Reihenuntersuchungen generieren offenbar eine hohe Zahl sputumnegativer Patienten, bei denen die Diagnose weder mikrobiologisch bestätigt, noch Resistenztests durchgeführt und ein Behandlungserfolg verlässlich dokumentiert werden kann. In der Region Samara konnte gezeigt werden, dass die Reliabilität der Interpretation von Röntgenbefunden selbst bei Radiologen erheblichen intra- und interindividuellen Schwankungen unterliegt [108]. Durch die mangelnde Spezifität von Röntgenuntersuchungen ist ein hoher Anteil falschpositiver Fälle nicht auszuschließen. Ein Erregernachweis und eine gezielte antibiotische Therapie unter Beachtung von Resistenzen sind in vielen dieser Fälle nicht möglich.

Die vorliegende Arbeit zeigt die Schwierigkeiten auf, die sich für die Meldezahlen der Tuberkulose in Russland und ihre zeitlichen Trends ergeben: Je mehr Screeninguntersuchungen durchgeführt werden, desto mehr Fälle werden identifiziert (vgl. Ergebnisteil 4.4; Abbildung 4.10). Die Zahl der gemeldeten Tuberkulosefälle ist somit direkt abhängig von der Intensität der aktiven Fallidentifizierung. Der Vergleich der Melderate nach aktiver und passiver Identifizierung lässt jedoch vermuten, dass ein Einfluss der Screenings auf den Trend der Tuberkuloserate auf nationaler Ebene derzeit nicht erheblich ist, denn die Rate aktiv identifizierter Fälle korrelierte im zeitlichen Verlauf deutlich mit der Rate jener Fälle, die selbst Zugang zur Gesundheitsversorgung gesucht hatten (passive

Identifizierung). Dennoch ist nicht auszuschließen, dass die Trends der Tuberkuloseraten auf regionaler Ebene deutlich von dem jeweiligen Ausmaß der Reihenuntersuchungen abhängig sind. Eine Interpretation dieser Trends im Sinne der tatsächlichen Tuberkuloseinzidenz würde dadurch erschwert.

Trotz der diskutierten Schwierigkeiten der Reihenuntersuchungen für Tuberkuloseüberwachung und -kontrolle ist jedoch festzustellen, dass in Russland derzeit eine nicht unerhebliche Zahl kontagiöser Tuberkulosefälle pro Jahr durch Reihenuntersuchungen identifiziert wird, möglicherweise bevor es zu weiteren Übertragungen kommen kann. Die Funktion der Reihenuntersuchungen zur Identifizierung kontagiöser Tuberkulosefälle („Case Finding“ im näheren Sinne) in Russland ist bisher wenig untersucht. Angesichts der hohen (MDR-) Fallzahlen könnte eine risikoadaptierte Anwendung von Reihenuntersuchungen durchaus wirkungsvoll sein. Allerdings sollten Sputumuntersuchungen hier primär Anwendung finden.

Weiterführende epidemiologische Studien könnten dazu beitragen, den Einfluss von Bevölkerungsuntersuchungen auf das Meldewesen und die Kontrolle der Tuberkulose in Russland zu bewerten, und effektivere Strategien zur Identifizierung von Tuberkulosefällen zu entwickeln.

5.3. Zur geografischen Verbreitung der Tuberkulose in Russland

Die vorliegende Arbeit präsentiert zum ersten Mal detaillierte Angaben zur geografischen Verbreitung der Tuberkulose auf dem Gebiet der Russischen Föderation und zum zeitlichen Verlauf der Epidemie in den einzelnen Regionen.

Die Tuberkuloserate variiert deutlich von Region zu Region des größten Landes der Erde. In den Verwaltungsregionen im asiatischen Teil des Landes ist die Rate gemeldeter Tuberkulosefälle teils doppelt so hoch wie im europäischen Teil. Die Regionen im Südwesten registrieren im Schnitt deutlich mehr Tuberkulosefälle als im Nordwesten Russlands.

Die Ergebnisse legen nahe, dass es Ende der 90er Jahre in unterschiedlichen Teilen des Landes zu einem unterschiedlichen Verlauf der Tuberkuloseepidemie gekommen ist. In Sibirien, Fernost und den Uralgebieten stiegen die Fallzahlen im neuen Jahrhundert weiter an, während sich die Zahlen in anderen Teilen des Landes stabilisiert haben bzw. rückläufig sind. Es ist davon auszugehen, dass die deutlichen Unterschiede der Tuberkuloseraten Unterschiede der tatsächlichen Krankheitsinzidenz widerspiegeln, obgleich andere Faktoren wie eine verbesserte Fallidentifizierung prinzipiell nicht ausgeschlossen werden können.

Die Ursachen für die geografisch unterschiedliche Verbreitung der Tuberkulose in Russland sind derzeit unklar. Regionale Unterschiede in der sozialen und sozioökonomischen Situation der Bevölkerung könnten eine wichtige Rolle spielen [109, 110]. Darüber hinaus könnten andere regionale Effekte ursächlich wichtig sein, wie z.B. die Migration von Tuberkulosefällen aus Nachbarländern, der regional unterschiedlicher Zugang zur Gesundheitsversorgung, Unterschiede in der Prävalenz multiresistenter Krankheitsfälle, sowie möglicherweise die unterschiedliche Verteilung genetisch prädisponierender Faktoren in einem Land, welches über 90 Ethnizitäten beheimatet.

Auch die Frage nach der Ressourcenverteilung spielt vor dem Hintergrund der geografischen Variabilität der Tuberkulosezahlen eine wichtige Rolle. Es ist derzeit nicht bekannt, inwieweit die Reformen der Tuberkulosekontrolle, sowie strukturelle und finanzielle Maßnahmen die entlegeneren Regionen in Sibirien und Fernost erreicht haben und erreichen – jene Regionen mit der höchsten Zahl jährlicher Tuberkulosefälle.

Weiterführende Untersuchungen auf Ebene der Regionen sind notwendig, um Ursachen für die teils erheblichen Unterschiede der Tuberkuloseraten besser zu verstehen und die Tuberkulose in Problemregionen gezielter kontrollieren zu können.

5.4. Zur stationären Behandlung der Tuberkulose, Bettenkapazität und Gesundheitssystemreform

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es schließlich, anhand von Routinekontrolldaten die Praxis der stationären Tuberkulosebehandlungen in krankheitsspezifischen Einrichtungen der Russischen Föderation zu untersuchen.

Die Arbeit dokumentiert eine signifikante Überkapazität stationärer Tuberkulosebetten in den meisten der 79 Verwaltungsregionen: Im Rahmen eines Netzwerks krankheitsspezifischer Einrichtungen standen Anfang des neuen Jahrtausends landesweit mehr als 80.000 Betten speziell für die stationäre Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung. Die hohen Bettenzahlen gehen auf das alte sowjetische Modell der Infektionsbekämpfung zurück. Das nach dem ersten sowjetischen Gesundheitsminister benannte „Semashko-System“ favorisierte eine Bekämpfung ansteckender Krankheiten mit weitangelegten Präventionskampagnen und der Schaffung einer enormen Bettenkapazität im Land, um kontagiöse Patienten isolieren zu können [111].

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass -trotz deutlicher Überkapazitäten- die Tuberkulosebetten in den Regionen nahezu vollständig ausgelastet sind. Möglich wird dies durch variable Verweildauern der Patienten: Die mittlere Patientenverweildauer von 86 Tagen entspricht zwar den Behandlungsleitlinien der Russischen Föderation [91, 112, 113]. Jedoch streut sie in den Verwaltungsregionen erheblich und erreicht in einzelnen Regionen gar ein Maximum von knapp 12 Monaten (2001).

Die lange stationäre Verweildauer steht in Kontrast zu jenen in anderen Ländern: So dauerte ein stationärer Aufenthalt von Tuberkulosepatienten in den Ländern Großbritannien, Italien und Ägypten im Schnitt 14 bis 38 Tage [114-116]. In Deutschland geschieht die Tuberkulosebehandlung überwiegend ambulant. Als Ausnahmen sind die ersten Wochen einer Behandlung bei Kontagiösität, schwere Grund- und Begleitkrankheiten, komplizierte Krankheits- und Therapieverläufe sowie mangelnde Therapieadhärenz beschrieben [117].

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass das Gesamtmaß stationärer Behandlungen in den Regionen der Russischen Föderation eng mit strukturellen Faktoren wie der Bettenkapazität assoziiert ist. Dies steht im Einklang mit zuvor durchgeführten Studien:

Atun et al. zeigten, dass die Ursachen für die Strukturabhängigkeit in der traditionellen Finanzierung stationärer Gesundheitsdienste in Russland liegen. Die Krankenhäuser erhalten *fee-for-service*-Pauschalen für abgeschlossene Behandlungen. Die Refinanzierung der Leistungen geschieht demzufolge proportional zur Aufenthaltsdauer eines Patienten und der Anzahl durchgeführter Untersuchungen bzw. Therapien. Auf diese Weise bestehen groteske Anreize für die Krankenhäuser, Tuberkulosepatienten möglichst lange stationär zu halten, bzw. häufig wieder einzubestellen. Von finanziellem Vorteil sind hierbei hohe Bettenzahlen, hohe Personalzahlen und Investitionen im diagnostischen Bereich, jedoch nicht der rationale (d.h. ökonomisch und medizinisch sinnvolle) Einsatz stationärer Dienstleistungen [75].

Neben rigiden Gesundheits- und Finanzierungssystemen spielen andere Faktoren für die hohe Auslastung der Tuberkulosekrankenhäuser in Russland eine Rolle. So hat die schwierige soziale Lage von Tuberkulosepatienten – viele von ihnen sind obdachlos und alkoholkrank – einen direkten Einfluss auf die Zahl der Krankenhauseinweisungen und stationären Verweildauer, selbst wenn dies in vielen Fällen medizinisch nicht begründbar ist [75]. Die Tuberkulosekrankenhäuser ersetzen in Russland dabei die Funktionen eines fehlenden sozialen Netzwerkes für die überwiegend aus sozialen Unterschichten und Randgruppen stammenden Patienten.

Atun et al. zeigten weiterhin, dass die Zahl der Patientenaufnahmen in kälteren Monaten deutlich höher lag als in warmen Monaten, während Entlassungen ihren Häufigkeitsgipfel zu Beginn der wärmeren Monate hatten. Diese Verteilung entspricht nicht der zu erwartenden saisonalen Häufigkeit von Tuberkuloseerkrankungen [118]. Die Theorie der sozialen Funktion russischer Tuberkulosekrankenhäuser wird bestärkt durch die Tatsache, dass die Einrichtungen für Aufnahmen aus rein sozialen Gründen gesondert refinanziert werden [75]. Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit ist zu schließen, dass die früheren Beobachtungen aus der Region Samara möglicherweise für das gesamte Gebiet der Russischen Föderation gültig sind: Maßgeblich für das Ausmaß der stationären Tuberkuloseversorgung sind strukturelle Faktoren wie die Überkapazität an Betten und Personal im Rahmen eines krankheitsspezifischen Versorgungssystems.

Es wurden in dieser Arbeit statistisch keine Hinweise dafür gefunden, dass sich die DOTS-Pilotregionen bezüglich der Praxis stationärer Behandlungen von denjenigen Regionen mit traditioneller Kontrollstrategie unterscheiden: Auch Jahre nach Einführung von DOTS sind die stationäre Bettenkapazität, Bettenbelegung und Behandlungsdauer dort unverändert hoch. Somit ist anzunehmen, dass die geschilderten Barrieren ineffizienter Gesundheits- und Finanzierungssysteme in Russland unter DOTS fortbestehen und notwendige Reformen auch in den Pilotregionen bisher ausgeblieben sind.

Dieses Ergebnis wird durch jüngere Studien bestätigt. In den Pilotregionen Ivanovo, Kemerowo, Orel und Samara konnte gezeigt werden, dass nur ein Drittel der regionalen Tuberkulosebetten für aktiv erkrankte, kontagiöse Tuberkulosefälle genutzt werden und lediglich 45% der Betten aus medizinischer Indikation zu rechtfertigen seien [56, 74].

Andere Länder haben gezeigt, dass es mit Einführung der DOTS-Strategie durchaus zu Reformen im Gesundheitssystem kommen kann: In Malawi führte die Einführung der DOTS-Strategie zu einer Dezentralisierung der stationären Krankenversorgung. Die durchschnittliche Patientenverweildauer der Patienten sank dabei von 58 Tagen (1997) auf 16 Tage (1998). Die Bettenauslastung sank im gleichen Zeitraum um 38% [119].

In Russland liegen die Nachteile eines rigiden, an strukturellen Faktoren ausgerichteten Gesundheitssystems auf der Hand. Hohe Personalkosten, die Praxis langfristiger stationärer Behandlungen sowie starre und ineffiziente Finanzierungssysteme führen im Land zu einer Explosion der Kosten für Tuberkulosekontrolle. Demgegenüber existierte im Jahr 2008 eine Finanzierungslücke des Kontrollprogramms von ca. 153 Millionen US-Dollar, davon fehlen

112 Millionen US-Dollar allein für die Behandlung von Patienten mit MDR-Tuberkulose [120].

Neben den Kosten für Tuberkulosekontrolle vergrößern die hohe Bettenbelegung, lange stationäre Verweildauern und Patientenaufnahmen aus sozialen Gründen vermutlich auch das Risiko nosokomialer Infektionen – für Personal und möglicherweise für Patienten [121, 122].

Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Die Ergebnisse dieses Teils der vorliegenden Arbeit haben wichtige Implikationen für die Systeme der Tuberkulosekontrolle in der Russischen Föderation und in anderen Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion. Gemeinsam sind diesen Ländern ähnliche Gesundheitssysteme, in denen Krankenhäuser neben den hohen Kosten für ausgedehnte stationäre Behandlungen auch Kosten für die soziale Versorgung der Patienten schultern müssen.

Die Einführung der internationalen Kontrollstrategie DOTS wird in diesen Ländern nur dann mit einer höheren Kosteneffizienz der Tuberkulosekontrolle einhergehen, wenn gleichzeitig Reformen der Normen und Regulierungen im Bezug auf die Planung und Finanzierung der medizinischen Gesundheits- und Sozialversorgung realisiert werden.

Es darf mit Recht spekuliert werden, dass hier ein erhebliches Einsparungspotential bei den Kosten der Tuberkulosekontrolle in Russland besteht. Durch die Einsparungen könnten z.B. finanzielle Mittel für die dringend benötigten Medikamente zur Behandlung der ca. 20 - 30.000 multiresistenten Tuberkulosefälle bereitgestellt werden.

Die geforderten Reformen brauchen Zeit, da die Systeme der Öffentlichen Gesundheit gewöhnlich rigide sind – nicht nur in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion. Auch im Interesse einer erfolgreichen Tuberkulosekontrolle sollte die Modernisierung und Reform von Gesundheits- und Finanzierungssystemen in Russland angestrebt werden. Diesbezüglich können nationale und internationale Kooperationen eine wichtige Rolle spielen.

5.5. Einschränkungen der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit unterliegt den üblichen Einschränkungen ökologischer Studien bzw. jener Studien unter Verwendung von Routine- und Aggregatdaten.

Die bedeutendste Einschränkung, und zwar jene hinsichtlich der Vollständigkeit, Qualität und Aussagekraft der russischen Tuberkulosemeldedaten, ist zugleich Grundlage des neuen Frameworks der *WHO Task Force on TB Impact Measurement* und Gegenstand dieser Studie.

Die im Rahmen der Arbeit verwendeten Daten stammen aus den Datenbanken des *Russian Federal Tuberculosis Monitoring Centre* und der Weltgesundheitsorganisation. Für die Daten existierten zum Zeitpunkt der Studie keinerlei Systeme zur Sicherung der Datenqualität.

Wie in den meisten Studien, die auf der Basis von Meldedaten durchgeführt werden, wurden die Daten für diese Studie retrospektiv ausgewertet. Dies erlaubte weder eine kontrollierte Datenerhebung unter Studienbedingungen, noch eine Korrektur von fehlerhaften Daten zum Zeitpunkt der Analyse. Insbesondere war eine direkte Rückkopplung zu den Dispensaren in den Regionen aus technischen und organisatorischen Fragen nicht möglich.

An dieser Stelle seien noch einmal die wichtigsten Einschränkungen zusammengefasst, die sich nach Kenntnisstand dieser Arbeit derzeit bei der Betrachtung und Interpretation russischer Tuberkulosemeldedaten ergeben:

(i) Die Zahl registrierter Tuberkulosefälle mit vorheriger Behandlung unterliegt deutlichen Schwankungen und kann hinsichtlich ihres absoluten Ausmaßes und des zeitlichen Trends derzeit nur sehr eingeschränkt interpretiert werden. (ii) Der Anteil definitiver, laborbestätigter Tuberkulosefälle unterliegt – sehr wahrscheinlich aufgrund eingeschränkter diagnostischer Möglichkeiten – derzeit deutlichen regionalen Schwankungen, so dass die absolute Zahl sputum- oder kulturpositiver Tuberkulosefälle nur eingeschränkt zu beurteilen ist. Der zeitliche Trend definitiver Tuberkulosefälle spiegelt derzeit eher die landesweit intensiviertere Falldiagnostik durch Ausbau der Laborkapazitäten wider als einen tatsächlichen Trend der Inzidenz. (iii) Bei der vergleichenden Interpretation von Tuberkulosezahlen Russlands ist die Anwendung von Reihenuntersuchungen in der Bevölkerung verbunden mit einem hohen Anteil asymptomatischer und sputumnegativer Fälle zu beachten. (iv) Zeitliche Trends der Tuberkuloserate in einzelnen Regionen sind nur mit Vorsicht und unter Berücksichtigung regionaler Besonderheiten (Zugang zur Gesundheitsversorgung, Reihenuntersuchungen, Laborausstattung) zu interpretieren.

Hauptschwierigkeit für einen internationalen Vergleich der Tuberkulosezahlen dürfte die Tatsache sein, dass ca. ein Drittel aller Tuberkulosefälle in Russland „präventiv“ im Rahmen von Röntgenreihenuntersuchungen identifiziert wird und ein Erreger gleichzeitig nicht nachgewiesen werden kann. Größere Auswirkungen auf die jährlichen Trends der Tuberkulose lassen sich derzeit jedoch nicht nachweisen.

Nicht auszuschließen sind darüber hinaus nichtsystematische Fehler, die durch fehlerhafte Übertragung der Kontrolldaten entstanden sind. Dies ist vor allem von Bedeutung, da einige

Regionen, u.a. in den Gebieten Sibirien und Fernost, die Meldeformulare von Hand ausfüllen und per Fax an die übergeordneten Stellen versenden.

Weitere Einschränkungen dieser Arbeit betreffen den Studienteil über stationäre Behandlungen. So war es leider nicht möglich, die verwendeten Gesundheitssystemdaten nach Erhalt aus Russland zu validieren. Systematische und nichtsystematische Fehler der Daten sind deshalb nicht generell auszuschließen.

Die Auswahl der DOTS-Pilotregionen bezog sich auf Daten zur Einführung der DOTS-Strategie in einem bestimmten Zeitraum und das Kriterium der (Teil-) Finanzierung durch internationale Partner. Es ist nicht belegt, wie vollständig die DOTS-Strategie zum Zeitpunkt der erhobenen Daten tatsächlich eingeführt war. Anhand der verwendeten Daten war es nicht möglich, Änderungen der Indikatoren (Bettenkapazität, Verweildauer etc.) über einen längeren und aktuelleren Zeitraum zu untersuchen. Allerdings legen neuere Studien aus einem Teil der verwendeten Regionen nahe, dass es auch in jüngerer Zeit zu keinerlei nennenswerten Reformen der Gesundheits- und Finanzierungssysteme gekommen ist [55, 56]. Weitere Einschränkungen entsprechen jenen anderer Beobachtungsstudien in dem Sinne, dass Kausalzusammenhänge für die gezeigten Assoziationen naturgemäß rein spekulativ sind.

5.6. Überblick: Zur Situation der Tuberkulose in Russland

Ein zwei- bis dreifacher Anstieg der Fall- und Sterbezahlen (1992-2000), hohe Tuberkuloseraten in Gefängnissen und eine hohe Prävalenz resistenter Infektionen sind die Hauptkennzeichen einer Tuberkuloseepidemie, die sich in den 90er Jahren auf dem Gebiet der ehemaligen Sowjetunion ausgebreitet hat. Obgleich die Meldedaten mit Vorsicht interpretiert werden müssen, wird ein tatsächlicher Anstieg der Tuberkuloseinzidenz in Russland während der 90er Jahre nicht bezweifelt [54, 123].

Als Ursachen der Epidemie wurden der Zusammenbruch des sowjetischen Gesundheitssystems [22, 124], inadäquate und unterfinanzierte Kontrollprogramme [125-127], Multiresistenzen und Medikamentenengpässe [128], sowie allgemein Wirtschaftskrisen und wachsende Armut in der Bevölkerung [48, 110, 129] diskutiert. Russland rangiert derzeit auf Platz 11 der 22 Länder mit der weltweit höchsten Zahl geschätzter Tuberkulosefälle. Die beobachteten Trends entsprechen weitgehend jenen der übrigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion, östlich der heutigen Außengrenze der Europäischen Union bzw. in Zentralasien. Seit dem Jahr 2000 hat sich die Rate neuer Fälle auf hohem Niveau stabilisiert. Ein Rückgang

ist bisher weitgehend ausgeblieben – trotz Ausweitung der internationalen Kontrollstrategie auf offiziell 100% der russischen Bevölkerung (2007) [3].

Eine mögliche Ursache für den fehlenden Rückgang der Tuberkuloserate in Russland sind die bisher dürftigen Behandlungsergebnisse der DOTS-Strategie. Im Jahr 2006 konnten nur 58% aller sputumpositiven Fälle geheilt werden [3].

Verantwortlich hierfür könnte wiederum das hohe Vorkommen resistenter Erreger in Russland sein. Russland verzeichnet wie die meisten der übrigen ehemaligen Sowjetstaaten eine der weltweit höchsten Raten multiresistenter Erreger. Die Praxis sogenannter individualisierter Tuberkulosebehandlungen ohne konsequenten Erregernachweis sowie Medikamentenengpässe [130] führten in der Vergangenheit zur Entstehung von Medikamentenresistenzen und einer Generation von Patienten, die in Russland als „chronische Fälle“ bezeichnet werden, weil sie auf die üblichen Tuberkulosemedikamente nicht ansprechen. Diese waren Ausgangspunkt dafür, dass sich multiresistente Stämme in der Zivilgesellschaft Russlands ausbreiten konnten [131, 132]. Kimerling et al. wiesen bereits im Jahr 2000 darauf hin, dass durch die primäre Übertragung multiresistenter Erreger in Russland ein zweiter Mechanismus der MDR-Epidemie entsteht, der unabhängig vom Prozess der Entstehung von Multiresistenzen wirkt, und der somit einer eigenständigen Kontrollstrategie bedarf [51]. Die rechtzeitige Identifizierung von infektiösen Tuberkulosefällen sowie die leitliniengerechte Diagnostik und Behandlung von MDR-Fällen sind somit essentiell, damit es in Russland zu einem Rückgang der Fallzahlen kommen kann.

Derzeit unklar ist die Bedeutung von HIV-Infektionen für die epidemiologische Situation der Tuberkulose in Russland. Laut Schätzungen von UNAIDS stieg die Zahl der HIV-Infizierten im Zeitraum 2001-2007 von 390.000 auf 940.000 [133]. Im Jahr 2007 waren 2,7% der getesteten Tuberkulosefälle HIV-positiv [134].

Die HIV-Prävalenz in der Gesamtbevölkerung (laut UNAIDS derzeit ca. 1,1% der Erwachsenen [133]) ist derzeit noch vergleichsweise moderat. Jedoch überschneiden sich in Russland die Populationen der Tuberkulosefälle und der Personen mit erhöhtem HIV-Risiko deutlich [135, 136]. Aus diesem Grund ist eine weitere Ausbreitung der Tuberkulose auf der Grundlage vermehrter HIV-Infektionen prinzipiell durchaus denkbar.

Vor allem russische Gefängnisse gelten als Ausgangspunkte einer durch Drogenmissbrauch geförderten, kombinierten HIV/Tuberkulose-Epidemie [137].

Die erfolgreiche Kontrolle der Tuberkulose in Russland ist somit abhängig von integrierten HIV/Tuberkulose-Programmen [138] und von der Überwachung und Kontrolle der HIV-Epidemie im Land. Priorität haben derzeit Programme zur Prävention von HIV in

Risikopopulationen, die Beratung und Testung v.a. von Tuberkulosepatienten sowie die Einführung von Leitlinien zur Behandlung bei kombinierter Infektion/Erkrankung [134, 139].

5.7. Gesamtfazit: Beitrag der Studie zur Erforschung und Kontrolle der Tuberkulose in Russland

Im Rahmen dieser Arbeit wurden -soweit möglich- zum ersten Mal die neuen Standards der Weltgesundheitsorganisation zur Analyse von Routinedaten auf ein Land der ehemaligen Sowjetunion angewendet. Die Arbeit bietet detaillierte Einblicke in die Situation der Tuberkulose in der Russischen Föderation und Erkenntnisse zur diesbezüglichen Berichterstattung. Sie deckt die Besonderheiten des russischen Tuberkulosemeldewesens hinsichtlich der Identifizierung, Diagnostik und Registrierung von Tuberkulosefällen auf und bietet zahlreiche Ansätze für weiterführende wissenschaftliche Studien auf der einen und administrative Reformen des russischen Meldewesens auf der anderen Seite. Beide sind notwendig, um die Situation der Tuberkulose in Russland künftig besser verstehen und epidemiologische Trends zuverlässiger überwachen zu können.

Neben der Untersuchung der Tuberkulosedaten und ihrer Trends wurde zum ersten Mal die regionale Verbreitung der Tuberkulose im größten Land der Erde dokumentiert. Diese Untersuchung ist im Hinblick auf eine gezielte regionale Bekämpfung und Eindämmung der Tuberkulose von Bedeutung. Schließlich wurden neue Erkenntnisse zur stationären Versorgung von Patienten und den damit verbundenen finanziellen Folgen gewonnen.

Die Arbeit soll einen wichtigen Beitrag zur von der WHO gegenwärtig durchgeführten systematischen Bewertung von Meldedaten und -systemen in den Ländern leisten und über die Besonderheiten der Tuberkulosekontrolle in Russland und den anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion informieren. So waren die Daten der Arbeit interne Diskussionsgrundlage bei der Vorbereitung eines von der Weltgesundheitsorganisation im April 2009 für 21 Länder der WHO EURO-Region durchgeführten Workshop mit dem Titel: *„Improving Tuberculosis Estimates, Identifying Gaps and Making the Most of Available Data“* [140].

Die Tuberkulose bleibt eine ernst zu nehmende Gesundheitsgefahr in Russland und den übrigen Ländern der ehemaligen Sowjetunion. Eine verlässliche Berichterstattung und Überwachung epidemiologischer Trends mit Hilfe moderner Techniken und zuverlässiger Indikatoren sind dabei Grundvoraussetzungen für eine erfolgreiche Tuberkulosekontrolle und das Erreichen der globalen Tuberkulosekontrollziele für 2015 und 2050 [11] (vgl. Tab. 1.02).

Zusammenfassung

Um die Fortschritte hinsichtlich der globalen Ziele der Tuberkulosekontrolle und die Effizienz von Kontrollprogrammen künftig verlässlicher einschätzen zu können, hat die Weltgesundheitsorganisation einen Arbeitsprozess in Gang gebracht, mit dessen Hilfe eine umfassende Analyse und Validierung von Tuberkulosedaten und Meldesystemen in den Ländern vorgenommen werden soll. Im Rahmen dieses Prozesses unterstützt die WHO Studien zum Zwecke der Evaluierung und Bewertung von Routinedaten der Tuberkulosekontrolle, speziell in Ländern mit hoher Tuberkuloseinzidenz.

Die Russische Föderation steht derzeit auf Rang 11 in der Liste der Länder mit der höchsten Zahl geschätzter Tuberkulosefälle weltweit. Ziel dieser Arbeit war eine Analyse und Neubewertung von Tuberkulosemeldedaten in Russland. Diese wurde auf der Grundlage der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation und der von der *WHO Task Force on TB Impact Measurement* veröffentlichten neuen Analysestandards durchgeführt. Die wichtigsten Erkenntnisse, die aus dieser Arbeit hervorgegangen sind, und ihre Bedeutung werden nachfolgend zusammengefasst:

- 1.) Die Vollständigkeit der Erfassung von Tuberkulosefällen hat sich in den vergangenen Jahren in Russland deutlich verbessert. Maßgebend hierfür ist vor allem, dass jährliche Fallberichte aus dem Gefängnis- und dem militärischen Sektor in das Meldesystem des russischen Gesundheitsministeriums integriert wurden. Dieser „Vervollständigungseffekt“ muss bei der Interpretation zeitlicher Trends der Tuberkulose in Russland berücksichtigt werden. Eine Untersuchung der Vollständigkeit der Erfassung von Tuberkulosefällen auf regionaler Ebene, d.h. auf Ebene der Dispensare, Krankeneinrichtungen und medizinischen Stützpunkte ist anhand der Meldedaten derzeit nicht möglich. Diesbezüglich sind weiterführende Untersuchungen auf der Basis der in der Arbeit diskutierten Methoden empfehlenswert.
- 2.) Hinsichtlich der Erfassung einzelner Fallgruppen deckt die Arbeit die derzeitigen Herausforderungen für das russische Tuberkulose-Meldewesen auf: Der Anteil pulmonaler Tuberkulosefälle mit bakteriologischem Erregernachweis ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen, bleibt jedoch im Vergleich zu internationalen Referenzwerten auf niedrigem Niveau. Dabei bestehen erhebliche regionale Unterschiede im relativen Anteil bakteriologisch bestätigter Fälle (zwischen 30% und 80% aller Pulmonalen

Tuberkulosefälle). Eine mögliche Ursache ist der Mangel an mikrobiologischen Laboren in einigen Regionen. Die flächendeckende Sicherstellung der Labordiagnostik bleibt in Russland eine der wichtigsten Herausforderungen für die Tuberkulosekontrolle, besonders auch im Hinblick auf die Kontrolle von Medikamentenresistenzen. Weiterhin bestehen derzeit erhebliche zeitliche und regionale Schwankungen in der Erfassung von Rezidivfällen bzw. Fällen mit vorheriger Behandlung. Diese Schwankungen legen nahe, dass es in den Regionen Unregelmäßigkeiten bei der Erfassung von zuvor behandelten Tuberkulosefällen gibt. Für eine genaue Erfassung von Rückfallerkrankungen muss künftig eine korrekte Klassifizierung von Patienten auf der Basis von Laborbefunden sichergestellt werden. Die Erfassung anderer Fallgruppen bewegt sich ohne nennenswerte Schwankungen innerhalb zu erwartender Referenzwerte.

3.) Die aktive Identifizierung von Tuberkulosefällen mittels Reihenuntersuchungen in der russischen Bevölkerung ist derzeit landesweit Praxis. Im Jahr 2006 wurden knapp 60 Millionen Einwohner per Röntgen auf Tuberkulose untersucht. Im selben Jahr gingen über die Hälfte aller Meldedefälle auf diese Reihenuntersuchungen zurück. Nur 36% der mittels aktiver Methoden identifizierten pulmonalen Tuberkulosefälle waren sputum- oder kulturpositiv. Die Praxis ausgiebiger Reihenuntersuchungen hat immense Folgen für die Überwachung und Kontrolle der Tuberkulose im Land: Zu diesen zählt die geringere diagnostische Spezifität bei häufig nicht möglichem bakteriologischen Erregernachweis verbunden mit der Gefahr der Behandlung falschpositiver Tuberkulosefälle bzw. dem Risiko einer nichtgezielten Therapie bei Infektion mit multiresistenten Erregern. Weiterhin erschweren zeitliche Schwankungen in der Praxis von Reihenuntersuchungen die Interpretation epidemiologischer Trends der Tuberkulose in den Regionen. Trotz dieser Schwierigkeiten ist festzustellen, dass in Russland jährlich eine nicht unerhebliche Zahl potentiell kontagiöser Tuberkulosefälle mittels Reihenuntersuchungen identifiziert wird. Ein umsichtiger, risikoadaptierter Einsatz von Röntgenscreenings im Gegensatz zu flächendeckenden Reihenuntersuchungen könnte deshalb durchaus wirkungsvoll sein.

4.) Weitläufig bekannt ist ein Wiederanstieg der Tuberkulosezahlen auf dem Gebiet der ehemaligen Sowjetunion im Laufe der 90er Jahre. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sich die Epidemie in verschiedenen Teilen Russlands unterschiedlich entwickelt hat:

Seit 1997 steigt die Tuberkuloserate in Sibirien und Fernost kontinuierlich an, während sie im europäischen Teil des Landes bereits seit 2000 stagniert bzw. leicht rückläufig ist. Zentren der derzeitigen Tuberkuloseepidemie in Russland sind das südliche Sibirien, der

Ferne Osten, sowie die nördlichen Kaukasus-Regionen. Es ist davon auszugehen, dass die regionale Variabilität der Tuberkuloseraten Unterschiede der tatsächlichen Krankheitsinzidenz widerspiegeln, obgleich andere unterliegende Faktoren prinzipiell nicht ausgeschlossen werden können. Weiterführende Untersuchungen sind notwendig, um die Ursachen für die teils erhebliche geografische Variabilität der Tuberkuloserate besser zu verstehen und die Tuberkulose in den Regionen gezielter bekämpfen zu können.

5.) Russland verfügt über ein riesiges Netzwerk spezialisierter Einrichtungen für die stationäre Tuberkuloseversorgung. Im Jahr 2001 standen knapp 82.000 Betten für die Behandlung Tuberkulosekranker zur Verfügung – bei einer jährlichen Zahl von ca. 120.000 Tuberkulosefällen. Selbst für ein kalkuliertes Maximalszenario von 20% Patienten mit 18-monatiger stationärer Behandlung bei multiresistenter Tuberkulose würden nur 52% der verfügbaren Betten benötigt. Trotz deutlicher Überkapazitäten waren die Einrichtungen nahezu vollständig ausgelastet: Tuberkulosebetten waren landesweit durchschnittlich 325 Tage pro Jahr belegt. In den Regionen waren „Bettentage“ ($r = 0.99$; $P < 0,001$) und „stationäre Einweisungen“ ($r = 0.94$; $P < 0,001$) stark mit der Zahl verfügbarer Tuberkulosebetten assoziiert. Der Bettendurchsatz in den Regionen korrelierte mit der durchschnittlichen Patientenverweildauer ($r = 0,53$; $P < 0,001$). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Erkenntnisse aus der DOTS-Pilotregion Samara möglicherweise für das gesamte Gebiet der Russischen Föderation gültig sind: Maßgeblich für das Ausmaß stationärer Tuberkuloseversorgung sind strukturelle Faktoren wie die Überkapazität an Betten und Personal im Rahmen eines krankheitsspezifischen Versorgungssystems. Diese Faktoren behindern eine effiziente und medizinisch sinnvolle Krankenversorgung und den rationalen Einsatz von Ressourcen der Tuberkulosekontrolle in Russland. Dies ist besonders vor dem Hintergrund hoher Kosten von erheblicher Bedeutung. Im Sinne einer effizienten Tuberkulosekontrolle sind Reformen der Gesundheits- und Finanzierungssysteme sowie die Reduzierung stationärer Behandlungskapazitäten in Russland dringend notwendig.

6.) Auch Jahre nach der Einführung der DOTS-Strategie in 8 Pilotregionen der Russischen Föderation unterschieden sich im Jahr 2001 die stationäre Bettenkapazität, Bettenbelegung und Behandlungsdauer in diesen Regionen nicht von jenen Regionen mit traditionellem Modell der Tuberkulosekontrolle. Somit ist anzunehmen, dass auch mit der Einführung des internationalen Modells der Tuberkulosekontrolle in Russland die Barrieren ineffizienter Gesundheits- und Finanzierungssysteme fortbestehen und notwendige Reformen bisher ausgeblieben sind.

Die vorliegende Arbeit soll zu einem besseren Verständnis für die Situation der Tuberkulose und die spezifischen Probleme ihrer Kontrolle in Russland und anderen Ländern der ehemaligen Sowjetunion beitragen. Sie soll einen Beitrag zur von der WHO gegenwärtig durchgeführten systematischen Bewertung von Meldedaten und -systemen in den Ländern leisten. So waren die Daten der Arbeit interne Diskussionsgrundlage bei der Vorbereitung eines von der Weltgesundheitsorganisation im April 2009 für 21 Länder der WHO EURO-Region durchgeführten Workshop mit dem Titel: „*Improving Tuberculosis Estimates, Identifying Gaps and Making the Most of Available Data*“. Zudem sollen die Daten zukünftig als Grundlage für Gespräche zum Zwecke einer weiterführenden deutsch-russischen Zusammenarbeit zur Verbesserung der Qualität von Tuberkulosemeldedaten und -systemen in den Ländern dienen.

Glossar

(alphabetisch)

Bettendurchsatz

Quotient; Zahl der im Laufe eines Jahres zur stationären Behandlung aufgenommenen Tuberkulosepatienten geteilt durch die Zahl der zu Beginn des Jahres in den Behandlungseinrichtungen verfügbaren Betten.

Bettentage

Gesamtzahl der Tage, die ein für die stationäre Tuberkulosebehandlung bereitgestelltes Bett pro Jahr durch einen Patienten belegt war. Die Zahl der Bettentage wird für mehrere Betten einer Einrichtung bzw. der gesamten Verwaltungsregion zusammengezählt.

Bettenkapazität

Zahl der für die Aufnahme von Tuberkulosepatienten in spezialisierten Krankeneinrichtungen am Anfang eines Jahres zur Verfügung stehenden Betten

Dispensaire

Eine auf das sowjetische Gesundheitssystem zurückgehende Form der ambulanten Behandlung. Das Tuberkulose-Dispensaire entspricht einer Meldestelle für Tuberkulose in den Verwaltungsregionen. Zu seinen Aufgaben gehören die Erfassung und Meldung von Tuberkulosefällen in der Region, die Prävention der Tuberkulose, die Durchführung von Bevölkerungs- und Umgebungsuntersuchungen sowie die Nachsorge und Rehabilitation. Neben den administrativen Aufgaben werden im Dispensaire zumeist auch Tuberkulosekranke ambulant behandelt.

DOTS-Strategie

„Direct Observed Treatment Short Course“ - Strategie: Von der Weltgesundheitsorganisation entwickelte Strategie zur Kontrolle der Tuberkulose weltweit. Siehe Einleitung 1.3.1.

Extrem arzneimittelresistente (engl.: extensively drug-resistant; XDR-) Tuberkulose:

Tuberkulose mit Nachweis eines Erregers, der gegen Isoniazid und Rifampicin, alle Fluorchinolone und mindestens eines der injizierbaren Zweitrang-Antituberkulotika (Capreomycin, Kanamycin oder Amikacin) resistent ist.

Fluorographie

Röntgentechnik, bei der Miniaturröntgenaufnahmen mit Hilfe eines fluoreszierenden Bildschirms abgebildet werden. Die Fluorographie findet bis heute in Russland in der Tuberkulosedagnostik Anwendung.

Föderationsgebiete; Föderale Regionen

Gebietseinteilung der Russischen Föderation; Per Dekret des russischen Präsidenten im Jahr 2000 geschaffene politisch-administrative Einteilung Russlands. Es existieren derzeit 7 Föderationsgebiete, in der Literatur auch als „Föderationskreise“ bezeichnet. Siehe auch Material und Methoden, Abschnitt 3.2.5.

Inzidenzrate (Tuberkulose)

Rate der Neuerkrankungen im Laufe eines Jahres – unabhängig von deren Erfassung durch das Meldesystem

Kontakt-/Umgebungsuntersuchungen

Untersuchung von Angehörigen oder Kontaktpersonen eines (mutmaßlich) infektiösen Tuberkuloseindexfalls auf eine latente Infektion oder Erkrankung.

Kultureller Nachweis; kulturpositiv

Mikrobiologischer Nachweis von *M. tuberculosis complex* mittels Bakterienkultur im Labor. In Russland gilt ein Tuberkulosefall als kulturpositiv, wenn *M. tuberculosis complex* in mindestens zwei unabhängigen Sputumproben nachgewiesen werden konnte.

Laborbestätigung (russisch: „*MBT+*“)

Als laborbestätigter Tuberkulosefall gilt in Russland jeder Fall, bei dem mikroskopisch säurefeste Stäbchen und/oder *M. tuberculosis complex* mittels Bakterienkultur nachgewiesen werden konnte. D.h. die Art der Methode des Erregernachweises ist zweitrangig.

Melderate (Tuberkulose; engl.: „*notification rate*“)

Zahl der im Laufe eines Jahres amtlich gemeldeten Tuberkulosefälle pro 100.000 Einwohner. Sie enthält nur diejenigen Tuberkulosefälle, die identifiziert und gemeldet wurden, d.h., die dem Tuberkulosekontrollsystem bekannt sind.

Meldedaten

Daten zur Erfassung und Behandlung von Tuberkulosefällen, die auf Verordnung des russischen Gesundheitsministeriums von den regionalen Dispensaren jährlich an das Föderale Tuberkulosekontrollzentrum (*Federal Tuberculosis Monitoring Centre*) gesendet werden.

Multiresistente (engl.: multi-drug resistant; MDR) Tuberkulose

Tuberkulose mit Nachweis eines Erregers, bei dem in-vitro Medikamentenresistenzen gegen die zwei Erstlinienmedikamente Isoniazid und Rifampicin bestehen.

Patientenverweildauer

Durchschnittliche Dauer einer stationären Behandlung von Tuberkulosepatienten in einer spezialisierten Einrichtung. Die Patientenverweildauer beginnt mit dem Tag der stationären Aufnahme des Patienten und endet mit seiner Entlassung aus der Krankeneinrichtung.

Reihenuntersuchungen; Bevölkerungsscreening

Bezieht sich auf die früher auch in Europa und in anderen Teilen der Welt übliche Untersuchung von Bevölkerungsgruppen (z.B. Arbeiter in Betrieben, Studenten einer Universität) auf Tuberkulose unabhängig von einem konkreten Tuberkuloseverdacht. In Russland wird diese heute zumeist mittels Röntgen oder Fluorographie durchgeführt.

Routinedaten

Bezeichnung von Daten, die im Rahmen der Behandlung und Versorgung von Tuberkulosefällen routinemäßig erhoben und ausgewertet werden. Zu ihnen gehören neben den Meldedaten (siehe dort) auch Gesundheitssystemdaten, die nicht unter die Verordnung zur Meldung von Tuberkulosepatienten fallen, aber im Rahmen des Gesundheitswesens in Russland erhoben werden.

Sputumpositiver Tuberkulosefall

Tuberkulosefall, bei dem in zwei unabhängigen Sputumproben mikroskopisch säurefeste Stäbchen (engl.: acid-fast bacili; AFB) nachgewiesen wurden.

Stabilität

Maß für die zeitliche Konstanz der Tuberkuloserate. Siehe hierfür Material und Methoden, Abschnitt 3.2.1.

Tuberkuloserate

Zahl der Tuberkulosefälle eines Jahres pro 100.000 Einwohner; entspricht der Melderate, wenn nicht explizit anders angegeben.

Validität

Bei der Analyse der Meldedaten verwendetes Gütekriterium. Sie beschreibt die relative Verteilung einzelner Fallgruppen (z.B. Anteil der pulmonalen Tuberkulosefälle am Gesamtkontingent der Fälle) in Relation zu internationalen Referenzwerten der WHO (externe Validität) und ihre zeitliche Konstanz von Jahr zu Jahr (interne Validität). Siehe hierfür auch Material und Methoden, Abschnitt 3.2.3.

Verwaltungsregion/-subjekte

Auf Grundlage der russischen Verfassung ist die Russische Föderation in 79 Verwaltungssubjekte (Republiken, Regionen, Gebiete/russisch: „Oblast“) gegliedert. Dazu kommen 10 sogenannte autonome Gebiete.

Vollständigkeit der Meldedaten / Fallberichte

Die Vollständigkeit ist ein Gütekriterium für die Meldedaten. Sie ist ein Maß für die vollständige und zeitnahe Erfassung sämtlicher neuer Tuberkulosefälle im Rahmen des Meldewesens. Die im Rahmen der Arbeit untersuchte Vollständigkeit der Fallberichte bezieht sich auf die von den Verwaltungsregionen zum Anfang eines Jahres übermittelten Berichte, welche die jeweilige Zahl neuer Tuberkulosefälle des Vorjahres enthalten. Ist die Zahl der Fallberichte unvollständig, so fehlen die Fallzahlen ganzer Verwaltungsregionen in den Fallzahlen auf nationaler Ebene. Die Vollständigkeit der Fallberichte ist somit Teil der Vollständigkeit der Meldedaten. Siehe hierzu auch Material und Methoden, Abschnitt 3.2.2.

Literaturverzeichnis

1. Mokrousov, I., et al., *Origin and primary dispersal of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: clues from human phylogeography*. Genome Res, 2005. **15**(10): S. 1357-1364.
2. WHO, *TB A Global Emergency*. 1994: p. World Health Organization. WHO/TB/94.177. Siehe: http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_TB_94.177.pdf.
3. *Global Tuberculosis Control - Epidemiology, Strategy, Financing*. 2009, World Health Organization: Geneva, Switzerland. WHO/HTM/TB/2009.411.
4. *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2008*. Robert Koch-Institut, Berlin. 2010.
5. *World Health Organization. Pursue high-quality DOTS expansion and enhancement*. WHO. Siehe: <http://www.who.int/tb/dots/en/index.html>.
6. *World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: guidelines for national programmes (3rd edition)*. 2003: Geneva.
7. Kumaresan, J.A., A.K. Ahsan Ali, and L.M. Parkkali, *Tuberculosis control in Bangladesh: success of the DOTS strategy*. Int J Tuberc Lung Dis, 1998. **2**(12): S. 992-988.
8. Dye, C., et al., *Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China*. Int J Epidemiol, 2000. **29**(3): S. 558-64.
9. Suarez, P.G., et al., *The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru*. J Infect Dis, 2001. **184**(4): S. 473-8.
10. Dye, C., et al., *The decline of tuberculosis epidemics under chemotherapy: a case study in Morocco*. Int J Tuberc Lung Dis, 2007. **11**(11): S. 1225-31.
11. *Stop TB Partnership and World Health Organization. Global Plan to Stop TB 2006-2015*, World Health Organization: Geneva, 2006. (WHO/HTM/STB/2006.35).
12. *Stop TB Workshop on Grant Negotiation and Implementation of Global Fund TB Grants. Objectives and TB Budget by Stop TB Strategy Service Delivery Area (SDA)*. http://www.who.int/tb/events/archive/gf_workshops_dec07. 2007.
13. *Global Tuberculosis Control: a short update to the 2009 report*. 2009, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
14. CIA, *The World Factbook. Data on the Russian Federation (Population data: July 2010 estimates)*. 2010: Central Intelligence Agency.
15. WHO, *Highlights on health in the Russian Federation*. <http://www.euro.who.int/highlights>. 2005.
16. Shkolnikov, V., M. McKee, and D.A. Leon, *Changes in life expectancy in Russia in the mid-1990s*. Lancet, 2001. **357**(9260): S. 917-921.
17. McKee, M., V. Shkolnikov, and D.A. Leon, *Alcohol is implicated in the fluctuations in cardiovascular disease in Russia since the 1980s*. Ann Epidemiol, 2001. **11**(1): S. 1-6.
18. Averina, M., et al., *Factors behind the increase in cardiovascular mortality in Russia: apolipoprotein AI and B distribution in the Arkhangelsk study 2000*. Clin Chem, 2004. **50**(2): S. 346-354.

19. Shkolnikov, V.M., et al., *Cancer mortality in Russia and Ukraine: validity, competing risks and cohort effects*. Int J Epidemiol, 1999. **28**(1): S. 19-29.
20. Mashkilleyson, N. and P. Leinikki, *Evolution of the HIV epidemic in Kaliningrad, Russia*. J Clin Virol, 1999. **12**(1): S. 37-42.
21. Marx, F.M. and A.S. Mráz, *Freizügigkeit und Europäische Gesundheitspolitik*, in *Projekt Junges Europa I*. 2004, Wehrhahn Verlag (ISBN 3-86525-018-1).
22. Shilova, M.V. and C. Dye, *The resurgence of tuberculosis in Russia*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2001. **356**(1411): S. 1069-75.
23. Farmer, P.E., et al., *Recrudescence tuberculosis in the Russian Federation*, in *The global impact of drug resistant tuberculosis*, P.E. Farmer, L.B. Reichman, and M.D. Iseman, Editors. 1999, Harvard Medical School/Open Society Institute: Boston, MA.
24. Pavlov, V., *Russia: Tuberculosis on Rise in Russia's Siberian Region*, in *ITAR-TASS News Agency*. 2004.
25. Matrakshin, A.G., E.M. Mes'ko, and G. Pobyzakova Iu, [*Incidence of tuberculosis in the areas of the Republic of Tyva*]. Probl Tuberk Bolezn Legk, 2004(7): S. 13-17.
26. Aliyev, T., *TB outbreak three times higher in Chechnya than in Russia*, in *Prague Watchdog*. 2005: Prag, Grozny. p. Online.
27. Coker, R., et al., *Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: Case-control study*. British Medical Journal, 2006. **332**(7533): S. 85-87.
28. Dimitrova, B., et al., *Increased risk of tuberculosis among health care workers in Samara Oblast, Russia: Analysis of notification data*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2005. **9**(1): S. 43-48.
29. Drobniewski, F., et al., *Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia*. PLoS Medicine, 2007. **4**(2): S. 273-279.
30. Dewan, P.K., et al., *Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2004. **8**(5): S. 598-602.
31. Kourbatova, E.V., et al., *Risk factors for mortality among adult patients with newly diagnosed tuberculosis in Samara, Russia*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2006. **10**(11): S. 1224-1230.
32. *World Health Organization. Global tuberculosis control (Surveillance, Planning, Financing). WHO Report 2007*. 2007, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
33. Bobrik, A., et al., *Prison health in Russia: the larger picture.[see comment]*. Journal of Public Health Policy, 2005. **26**(1): S. 30-59.
34. Lobacheva, T., T. Asikainen, and J. Giesecke, *Risk factors for developing tuberculosis in remand prisons in St. Petersburg, Russia - A case-control study*. European Journal of Epidemiology, 2007. **22**(2): S. 121-127.
35. Kherosheva, T., et al., *Encouraging outcomes in the first year of a TB control demonstration program: Orel Oblast, Russia*. Int J Tuberc Lung Dis, 2003. **7**(11): S. 1045-1051.
36. Ruohonen, R.P., et al., *Implementation of the DOTS strategy for tuberculosis in the Leningrad Region, Russian Federation (1998-1999)*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2002. **6**(3): S. 192-197.
37. Balabanova, Y., et al., *The Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS) strategy in Samara Oblast, Russian Federation*. Respiratory Research, 2006. **7**(44).

38. Mawer, C., et al., *Comparison of the effectiveness of WHO short-course chemotherapy and standard Russian antituberculous regimens in Tomsk, western Siberia*. *Lancet*, 2001. **358**(9280): S. 445-449.
39. Migliori, G.B., et al., *Cost-effectiveness analysis of tuberculosis control policies in Ivanovo Oblast, Russian federation*. *Bulletin of the World Health Organization*, 1998. **76**(5): S. 475-483.
40. Woith, W.M. and J.L. Larson, *Delay in seeking treatment and adherence to tuberculosis medications in Russia: a survey of patients from two clinics*. *International Journal of Nursing Studies*, 2008. **45**(8): S. 1163-1174.
41. Dimitrova, B., et al., *Health service providers' perceptions of barriers to tuberculosis care in Russia*. *Health Policy and Planning*, 2006. **21**(4): S. 265-274.
42. Jakubowiak, W.M., et al., *Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions*. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007. **11**(1): S. 46-53.
43. Jakubowiak, W.M., et al., *Treatment default among new smear-positive pulmonary TB patients in Russian regions [2]*. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007. **11**(3): S. 353-354.
44. Gelmanova, I.Y., et al., *Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance*. *Bull World Health Organ*, 2007. **85**(9): S. 703-711.
45. Fry, R.S., et al., *Barriers to completion of tuberculosis treatment among prisoners and former prisoners in St Petersburg, Russia*. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005. **9**(9): S. 1027-1033.
46. *Prikas RF No. 109. Moscow: The Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 2003.*
47. *Tuberculosis in the Russian Federation 2006. Analytical Review. (Russian). 2007: Moscow.*
48. Perelman, M.I., *Tuberculosis in Russia*. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000. **4**(12): S. 1097-1103.
49. *[Screening-Methoden zur Identifizierung von Tuberkulosepatienten. Analytischer Bericht], Institute of Public Health Organization and Informatics, Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation. Russisch. 15.10.2007. 2007.*
50. *Organization of differentiated fluorographic examinations of the population for detection of thoracic diseases. Guidelines No.95/42. Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation; State Sanitary and Epidemiological Surveillance Committee of the Russian Federation, 21./22.02. 1996.*
51. Kimerling, M.E., *The Russian equation: An evolving paradigm in tuberculosis control*. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000. **4**(12 SUPPL. 2): S. 160-167.
52. *Resolution Nr. 892 der Regierung der Russischen Föderation, 25.12.2001.*
53. *Prikas RF No. 324. [Clinical classification of Tuberculosis], Moscow: The Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation. (Russian). 1995.*
54. Coker, R.J., et al., *Tuberculosis control in Samara Oblast, Russia: institutional and regulatory environment*. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease*, 2003. **7**(10): S. 920-932.

55. Atun, R.A., et al., *Costs and outcomes of tuberculosis control in the Russian Federation: retrospective cohort analysis*. Health Policy & Planning, 2006. **21**(5): S. 353-364.
56. Floyd, K., et al., *Health-systems efficiency in the Russian Federation: Tuberculosis control*. Bulletin of the World Health Organization, 2006. **84**(1): S. 43-51.
57. Atun, R.A., et al., *Implementing WHO DOTS strategy in the Russian Federation: Stakeholder attitudes*. Health Policy, 2005. **74**(2): S. 122-132.
58. Kherosheva, T., et al., *Encouraging outcomes in the first year of a TB control demonstration program: Orel Oblast, Russia*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2003. **7**(11): S. 1045-1051.
59. Spradling, P., et al., *Anti-tuberculosis drug resistance in community and prison patients, Orel Oblast, Russian Federation*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2002. **6**(9): S. 757-762.
60. Ruddy, M., et al., *Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia*. Thorax, 2005. **60**(2): S. 130-135.
61. Hasker, E., et al., *Default from tuberculosis treatment in Tashkent, Uzbekistan; who are these defaulters and why do they default?* BMC Infect Dis, 2008. **8**: S. 97.
62. Migliori, G.B., et al., *Frequency of recurrence among MDR-tB cases 'successfully' treated with standardised short-course chemotherapy*. International Journal of Tuberculosis & Lung Disease, 2002. **6**(10): S. 858-864.
63. Portaels, F., L. Rigouts, and I. Bastian, *Addressing multidrug-resistant tuberculosis in penitentiary hospitals and in the general population of the former Soviet Union*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 1999. **3**(7): S. 582-588.
64. Kimerling, M.E., et al., *Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: Treatment failure and MDR-TB*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 1999. **3**(5): S. 451-453.
65. Bonnet, M., et al., *Does one size fit all? Drug resistance and standard treatments: Results of six tuberculosis programmes in former Soviet countries*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2005. **9**(10): S. 1147-1154.
66. *Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World, 4th Global Report 2008; The WHO/IUATLD Global Project on Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007*. http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf. 2008.
67. Keshavjee, S., et al., *Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study*. Lancet, 2008. **372**(9647): S. 1403-1409.
68. Drobniowski, F., et al., *Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia.[see comment]*. JAMA, 2005. **293**(22): S. 2726-2731.
69. Ignatova, A., et al., *Predominance of multi-drug-resistant LAM and Beijing family strains among Mycobacterium tuberculosis isolates recovered from prison inmates in Tula Region, Russia*. Journal of Medical Microbiology, 2006. **55**(10): S. 1413-1418.
70. Tounougousova, O.S., G. Bjune, and D.A. Caugant, *Epidemic of tuberculosis in the former Soviet Union: social and biological reasons*. Tuberculosis, 2006. **86**(1): S. 1-10.
71. Fleming, M.F., et al., *Alcohol and drug use disorders, HIV status and drug resistance in a sample of Russian TB patients*. International Journal of Tuberculosis & Lung Disease, 2006. **10**(5): S. 565-570.

72. Keshavjee, S., et al., *Treating multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: Developing programs that address the linkage between poverty and disease*. Reducing the Impact of Poverty on Health and Human Development: Scientific Approaches Annals of the New York Academy of Sciences, 2008. **1136**: S. 1-11.
73. Marx, F.M., *Tuberkulosekontrolle und stationäre Behandlung in Russland - Reformbedarf bei den Finanzierungssystemen*. Koch-Metschnikow-Journal, 2007. **2-2007**.
74. WHO. *World Health Organization: Workshop on "Improving the cost-effectiveness of TB control in the Russian Federation: the role of inpatient care"*. 2005; http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_HTM_TB_2005.357_2_eng.pdf.
75. Atun, R.A., et al., *Barriers to sustainable tuberculosis control in the Russian Federation health system*. Bull WHO, 2005. **9**: S. 217-223.
76. Dye, C., et al., *Measuring tuberculosis burden, trends, and the impact of control programmes*. Lancet Infect Dis, 2008. **8**(4): S. 233-243.
77. Botha, E., et al., *From suspect to patient: tuberculosis diagnosis and treatment initiation in health facilities in South Africa*. Int J Tuberc Lung Dis, 2008. **12**(8): S. 936-941.
78. van der Werf, M.J. and M.W. Borgdorff, *Targets for tuberculosis control: how confident can we be about the data?* Bull World Health Organ, 2007. **85**(5): S. 370-376.
79. *Measuring Progress in TB Control: Main Recommendations. Meeting of the task force on measurement held at the World Health Organization, Geneva, 15–16 June 2006*: http://www.who.int/tb/events/archive/measuring_progress_june06/en/index.html.
80. *Report of the second meeting of the WHO Task Force on TB Impact Measurement. Geneva, 6–7 December 2007*, World Health Organization: Geneva, 2007 (intern).
81. WHO, *World Health Organization: TB impact measurement policy and recommendations for how to assess the epidemiological burden of TB and the impact of TB control. Stop TB policy paper II, Source: WHO/HTM/TB/2009.416*. Geneva, 2009.
82. *World Health Organization. Global tuberculosis control (Surveillance, Planning, Financing). WHO Report 2008*. 2008, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
83. Murray, C., K. Styblo, and A. Rouillon, *Health sector priorities review: tuberculosis*, in Jamison DT, Mosley WH, eds.: *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 1993, Oxford University Press: New York.
84. Dye, C., et al., *Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project*. JAMA, 1999. **282**(7): S. 677-686.
85. Bobrik, A., et al., *Prison health in Russia: the larger picture*. Journal of Public Health Policy, 2005. **26**(1): S. 30-59.
86. Pillaye, J. and A. Clarke, *An evaluation of completeness of tuberculosis notification in the United Kingdom*. BMC Public Health, 2003. **3**: S. 31.
87. Mor, Z., et al., *Comparison of tuberculosis surveillance systems in low-incidence industrialised countries*. European Respiratory Journal, 2008. **32**(6): S. 1616-1624.
88. Crofts, J.P., et al., *Estimating tuberculosis case mortality in England and Wales, 2001-2002*. Int J Tuberc Lung Dis, 2008. **12**(3): S. 308-313.

89. van Hest, N.A., et al., *Completeness of notification of tuberculosis in The Netherlands: how reliable is record-linkage and capture-recapture analysis?* *Epidemiol Infect*, 2007. **135**(6): S. 1021-1029.
90. Baussano, I., et al., *Undetected burden of tuberculosis in a low-prevalence area.* *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006. **10**(4): S. 415-421.
91. *Russian Ministry of Health. Prikaz of the Ministry of Health of the Russian Federation # 33 from 2 February 98 "On approval of protocols of the treatment of TB patients". Moscow: The Ministry of Health of the Russian Federation. 1998.*
92. Heifets, L., *WHO and Russia: The turning point in joint efforts against TB.* *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003. **7**(2): S. 101-102.
93. *Prikas RF No. 50. Moscow: The Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 2004.*
94. *The Global Fund. Promoting a Strategic Response to TB Treatment and Care for Vulnerable Populations in the Russian Federation. GF Grant No: RUS-405-G04-T: <http://www.theglobalfund.org/programs/grantdetails.aspx?CountryId=RUS&compid=913&grantid=431&lang=en>*
95. *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2007. Robert Koch-Institut, Berlin. 2009.*
96. Golub, J.E., et al., *Active case finding of tuberculosis: historical perspective and future prospects.* *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005. **9**(11): S. 1183-1203.
97. Davies, R., G.A. Hedberg, and M. Fischer, *A complete community survey for tuberculosis; a second report on effectiveness of the procedure as a method of tuberculosis control.* *Am Rev Tuberc*, 1948. **58**(1): S. 77-84.
98. Comstock, G.W. and S.F. Woolpert, *Preventive treatment of untreated, nonactive tuberculosis in an Eskimo population.* *Arch Environ Health*, 1972. **25**(5): S. 333-337.
99. Sigurdsson, S. and P.Q. Edwards, *Tuberculosis morbidity and mortality in Iceland.* *Bull World Health Organ*, 1952. **7**(2): S. 153-169.
100. Cochrane, A.L., J.G. Cox, and T.F. Jarman, *A follow-up chest x-ray survey in the Rhondda Fach. I. Pulmonary tuberculosis.* *Br Med J*, 1955. **1**(4910): S. 371-378.
101. WHO. *World Health Organisation. Expert Committee on Tuberculosis. Ninth Report. Technical Report Series No. 552. Geneva. 1974.*
102. Toman, K., *Mass radiography in tuberculosis control.* *WHO Chron*, 1976. **30**(2): S. 51-57.
103. Styblo, K., et al., *Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961-64).* *Bull World Health Organ*, 1967. **37**(6): S. 819-874.
104. Krivinka, R., et al., *Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Second report (1965-1972).* *Bull World Health Organ*, 1974. **51**(1): S. 59-69.
105. Banerji, D. and S. Andersen, *A Sociological Study of Awareness of Symptoms among Persons with Pulmonary Tuberculosis.* *Bull World Health Organ*, 1963. **29**: S. 665-683.
106. Migliori, G.B., et al., *Cost-effectiveness analysis of tuberculosis control policies in Ivanovo Oblast, Russian Federation. Ivanovo Tuberculosis Project Study Group.* *Bull World Health Organ*, 1998. **76**(5): S. 475-483.

107. Coker, R.J., et al., *Screening programmes for tuberculosis in new entrants across Europe*. Int J Tuberc Lung Dis, 2004. **8**(8): S. 1022-1026.
108. Balabanova, Y., et al., *Variability in interpretation of chest radiographs among Russian clinicians and implications for screening programmes: observational study*. BMJ, 2005. **331**(7513): S. 379-382.
109. Stanislav Kolenikov, A.S., *A Decomposition Analysis of Regional Poverty in Russia*. Review of Development Economics, 2005. **9**(1): S. 25-46.
110. Rimashevskaja, N., *Poverty and Health in Russia*. Sociological Research, 2004. **43**(3): S. 26.
111. Tragakes, E. and S. Lessof, *Health Care Systems in Transition: Russian Federation*. 2003, European Observatory on Health Systems and Policies. Siehe: Historical Background. Development of the Russian health care system. S. 22ff.
112. *Russian Ministry of Health. Attachment to the Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation #324 from 22.11.95. "Guidelines on the forming of dispensary follow up groups". Moscow: The Ministry of Health of the Russian Federation, 1995.*
113. *Russian Ministry of Health. Methodological recommendations on implementation of the state guarantee programme. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, Fund of the Mandatory Insurance, Ministry of Finance of the Russian Federation. 2001.*
114. White, V., et al., *Management of tuberculosis in a British inner-city population*. J Public Health Med, 2002. **1**: S. 49-52.
115. Nutini, S., et al., *Hospital admission policy for tuberculosis in pulmonary centres in Italy: a national survey*. IJTLD, 1999. **3**(11): S. 985-991.
116. *Ministry of Health and Population Egypt. National TB control programme. A study for measuring the patient cost in Abassia Chest Hospital according to type of disease* 1/7/99-30/6/00 - <http://www.emro.who.int/stb/egypt/HealthEconomics.htm> (letzer Zugriff: 8.8.2007).
117. *Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter*. Pneumologie, 2001. **55**: S. 494-511.
118. Atun, R., et al., *Seasonal variation and hospital utilization for tuberculosis in Russia: hospitals as social care institutions*. The European Journal of Public Health 2005 **15**(4):350-354; doi:10.1093/eurpub/cki018 2005.
119. Nyirenda, T., et al., *Decentralisation of tuberculosis services in an urban setting, Lilongwe, Malawi*. IJTLD, 2003. **9** (Suppl 1): S. 21-28.
120. *World Health Organization. Global tuberculosis control (Surveillance, Planning, Financing); Country Profile: Russian Federation, S.141-144. WHO Report 2008*. 2008, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
121. Dimitrova, B., et al., *Increased risk of tuberculosis among health care workers in Samara Oblast, Russia: analysis of notification data*. Int J Tuberc Lung Dis, 2005. **9**(1): S. 43-48.
122. Joshi, R., et al., *Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review*. PLoS Med, 2006. **3**(12): S. 494.
123. Farmer, P.E. and J.Y. Kim, *Resurgent TB in Russia: Do we know enough to act?* European Journal of Public Health, 2000. **10**(2): S. 150-152.

124. WHO, *Highlights on health in the Russian Federation*, 2005. <http://www.euro.who.int/highlights>. 2006.
125. Coker, R., R. Atun, and M. McKee, *Untangling Gordian knots: Improving tuberculosis control through the development of 'programme theories'*. International Journal of Health Planning and Management, 2004. **19**(3): S. 217-226.
126. Coker, R.J., et al., *Health system frailties in tuberculosis service provision in Russia: An analysis through the lens of formal nutritional support*. Public Health, 2005. **119**(9): S. 837-843.
127. Kipp, W., *Tuberculosis in the eastern European countries and the former USSR*. Healthcare Management Forum, 2001. **14**(2): S. 54-59.
128. Yerokhin, V.V., V.V. Punga, and L.N. Rybka, *Tuberculosis in Russia and the problem of multiple drug resistance*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2001. **953**: S. 133-137.
129. Shilova, M.V., *Specific features of the spread of tuberculosis in Russia at the end of the 20th century*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2001. **953**: S. 124-132.
130. Banatvala, N. and G.G. Peremitin, *Tuberculosis, Russia, and the Holy Grail*. Lancet, 1999. **353**(9157): S. 999-1000.
131. Kimerling, M.E., et al., *The risk of MDR-TB and polyresistant tuberculosis among the civilian population of Tomsk city, Siberia, 1999*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2003. **7**(9): S. 866-872.
132. Centers for Disease, C. and Prevention, *Primary multidrug-resistant tuberculosis--Ivanovo Oblast, Russia, 1999*. MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report, 1999. **48**(30): S. 661-664.
133. *UNAIDS/WHO Epidemiological Fact Sheets on HIV and AIDS, Russian Fed., 2008 Update*, http://apps.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/full/EFS2008_RU.pdf. (Zuletzt aufgerufen: 31.10.2010).
134. *World Health Organization. Global tuberculosis control (Surveillance, Planning, Financing); Country Profile: Russian Federation, S.141-144. WHO Report 2009*. 2009, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
135. Kazionny, B., et al., *Implications of the growing HIV-1 epidemic for tuberculosis control in Russia*. Lancet, 2001. **358**(9292): S. 1513-1514.
136. Drobniewski, F.A., et al., *The 'bear trap': The colliding epidemics of tuberculosis and HIV in Russia*. International Journal of STD and AIDS, 2004. **15**(10): S. 641-646.
137. Drobniewski, F.A., et al., *Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drug abuse in prisoners*. European Respiratory Journal, 2005. **26**(2): S. 298-304.
138. Van Rie, A., et al., *TB and HIV in St. Petersburg, Russia: A looming catastrophe?* International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2005. **9**(7): S. 740-745.
139. Webster, P., *World Bank approves loan to help Russia tackle HIV/AIDS and tuberculosis*. Lancet, 2003. **361**(9366): S. 1355.
140. Siehe:
http://www.who.int/tb/advisory_bodies/impact_measurement_taskforce/meetings/improving_estimates/en/index3.html [zuletzt aufgerufen: 31.10.2010].

Danksagung

Viele Menschen haben mich auf den verschiedenen Stationen dieser Arbeit begleitet, unterstützt, ermutigt und inspiriert.

In meinem Heimatort Berlin danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Helmut Hahn, dem Vorsitzenden des Koch-Metschnikow-Forums e.V., für die außerordentliche Unterstützung und Anleitung, die vielen kritisch-konstruktiven Gespräche und so manch unvergessliche Reise durch die Weiten Russlands. Ich danke ebenfalls dem Mitbetreuer dieser Arbeit, Herrn Dr. Timo Ulrichs, für das Vertrauen in den letzten Jahren und die konstruktive Zusammenarbeit. Weiterhin danke ich Herrn Dr. Klaus Magdorf herzlich für die kritische Durchsicht der vorliegenden Arbeit.

Mein Dank gilt auch und insbesondere Herrn Günther Labes und der Günther-Labes-Stiftung in Berlin, für die finanzielle Unterstützung und das rege Interesse an meiner Forschung. Ohne diese Unterstützung wäre diese Arbeit undenkbar gewesen.

Zahlreiche Besuche durfte ich im Rahmen dieser Arbeit nach Russland tätigen. Dort danke ich zu allererst Frau Karina Moskalenko aus Nowosibirsk. Ihr Wohlwollen, diplomatisches Geschick und ihre unerschöpfliche Energie haben mir Tür und Tor zu Menschen und Informationen in Russland geöffnet. Sie hat mir über alle sprachlichen und kulturellen Barrieren geholfen. Frau Moskalenko hat sich in den letzten Jahren in zahlreichen Projekten der deutsch-russischen Zusammenarbeit engagiert und verdient gemacht. Ihr Ansehen und ihre Vernetzung über politisch-institutionelle und fachliche Grenzen hinaus haben mich stets beeindruckt. Die Erforschung und Bekämpfung der Tuberkulose lag ihr dabei immer besonders am Herzen. Ich möchte die jahrelange freundschaftliche und konstruktive Zusammenarbeit mit ihr nicht missen.

In Moskau danke ich Frau Dr. Elena Skachkova und Frau Prof. Dr. Irina Son vom Föderalen Tuberkulosekontrollzentrum der Russischen Föderation für die Unterstützung und vertrauensvolle Zusammenarbeit. Ich danke Frau Prof. Dr. Margareta Shilova für die vielen Gespräche und wertvollen Informationen zur Epidemiologie und Kontrolle der Tuberkulose in Russland. Ich danke dem ehemaligen Leiter des WHO-Länderbüros in Russland, Herrn Dr. Wieslaw Jakubowiak und seinem Team, für die Unterstützung und Kooperation. Mein besonderer Dank gilt dem erfahrenen Epidemiologen Dr. Evgeni Belilowskij für seinen Rat.

In Nowosibirsk danke ich dem Direktor, Herrn Prof. Dr. Vladimir Krasnov, seinem Stellvertreter, Dr. Andrei Svistelnik, und dem gesamten Forschungsteam am Föderalen Tuberkuloseforschungszentrum Nowosibirsk.

In Tomsk danke ich Frau Dr. Galina Yanova und dem Ärzteteam am Tuberkulosekrankenhaus der Region Tomsk, dafür, dass sie bei meinen Besuchen ihre Erfahrung mit mir geteilt haben. Ich gedenke dankbar Herrn Prof. Dr. Aivar K. Strelis (gest. 2008), für die Unterstützung. Herr Prof. Dr. Strelis war Leiter des ersten internationalen DOTS-Pilotprojektes in Russland. Weiterhin danke ich dem Leiter des Tomsker Tuberkulosegesundheitsdienstes und des regionalen Tuberkulose-Dispensaires, Herrn Dr. Sergej Mishustin, für seinen Rat und die freundschaftliche und interessante Zusammenarbeit.

Zahlreiche weitere Menschen haben mich in Russland für diese Arbeit inspiriert und unterstützt. Ihnen allen bin ich sehr in Dank verbunden.

Von großer Bedeutung für diese Arbeit war mein Forschungsjahr am European Centre on Health of Societies in Transition an der London School of Hygiene and Tropical Medicine.

Ich danke meinem dortigen Betreuer, Herrn Dr. Richard Coker, sowie dem Direktor des Zentrums, Herrn Prof. Martin McKee, für die Möglichkeit, im Rahmen dieser Arbeit ein Jahr mit ihnen zu arbeiten, für ihre Unterstützung und Anleitung. Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Rifat Atun für die Zusammenarbeit während dieses Aufenthaltes.

Eine weitere wichtige Station dieser Arbeit war mein Internship am Hauptquartier der Weltgesundheitsorganisation in Genf, *Stop TB Department, Monitoring & Evaluation Unit*. Ich danke meinem dortigen Betreuer und Mentor, Herrn Prof. Brian Williams, für die Einladung nach Genf, die enorme Unterstützung, seinen professionellen Rat, den ich bis heute schätze, und seinen guten Humor. Ohne Prof. Brian Williams wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Mein besonderer Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. Mehran Hosseini und Frau Dr. Ana Bierrenbach, für die intensive und gute Zusammenarbeit, ihre Hilfestellung und ihr Interesse an meiner Arbeit. Weiterhin danke ich Dr. Katherine Floyd, Dr. Christopher Dye, Dr. Knut Lönnroth, Dr. Katherine Watt, Pam Baillie und Kreena Govendor, für ihr Vertrauen, Rat und Unterstützung während meiner Genfer Zeit.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Herrn Dr. Manfred und Frau Ursula Marx, für Ihre Liebe und Fürsorge. Sie haben Entstehung und Fortschritt dieser Arbeit stets wachsam und mit Interesse begleitet.

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikationen im Zusammenhang mit der Dissertation:

FM Marx, RA Atun, W Jakubowiak, M McKee, RJ Coker. **Reform of tuberculosis control and DOTS within Russian public health systems: an ecological study.** European Journal of Public Health, 2007 Feb;17(1): S. 98-103

FM Marx, EI Skachkova, IM Son, AK Strelis, OI Urazova, H Hahn, A Krämer, T Ulrichs. **Die Kontrolle der Tuberkulose in den Nachfolgestaaten der Sowjetunion am Beispiel Russlands.** Pneumologie 2009; 63: S. 253-260

Weitere Publikationen:

FM Marx, AS Mráz. **Freizügigkeit und Europäische Gesundheitspolitik.** In: Projekt Junges Europa 1. Wehrhahn Verlag, 2005. ISBN: 3-86525-018-1.

FM Marx. **Tuberkulosekontrolle und stationäre Behandlung in Russland - Reformbedarf bei den Finanzierungssystemen.** Koch Metschnikow Journal, 4. Auflage, 2007.

Abstracts:

FM Marx, N Polyakova, O Igonina, S Mishustin, I Pavlenok, L Poddybnaya, VA Dorogan, M Evsin, AV Svistelnik, K Magdorf, BJ Marais, T Ulrichs. **Tuberculosis amongst children and young adolescents in Western Siberia, Russia – a cross-sectional descriptive study.** Abstract, accepted 16 June 2010 for publication (poster) at the 41st Union World Conference on Lung Health, Berlin, 11-15 November 2010

FM Marx, R Dunbar, AC Hesselting, PE Fine, N Beyers. **Are re-treatment tuberculosis cases at increased risk of treatment default? - Insights from routine data, Western Cape Province, South Africa.** Abstract, accepted 16 June 2010 for publication (poster) at the 41st Union World Conference on Lung Health, Berlin, 11-15 November 2010

FM Marx, R Dunbar, AC Hesselting, BG Williams, PE Fine, N Beyers. **Frequency and timing of tuberculosis recurrence in the Western Cape Province, South Africa: an analysis of routine data.** Abstract, accepted 16 June 2010 for publication (poster) at the 41st Union World Conference on Lung Health, Berlin, 11-15 November 2010

Erklärung

Berlin, den 31.10.2010

Ich, Florian Marx, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Epidemiologie und Kontrolle der Tuberkulose in der Russischen Föderation – Eine Analyse und Neubewertung von Routinedaten nach Standards und Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.