

Charakterisierung der Tuberkulosesituation in der Russischen Föderation

**Analyse der epidemiologischen Lage und der Probleme in der Tuberkulose-
kontrolle auf föderaler Ebene und in der Autonomen Republik Tuva
– vom Burden of Disease zu Empfehlungen zur Prävention**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
an der Fakultät für Gesundheitswissenschaften
Doctor of Public Health (DrPH)

vorgelegt von:

Timo Ulrichs, Berlin

Erstgutachter: Prof. Dr. Alexander Krämer
Zweitgutachterin: Prof. Dr. Claudia Hornberg

Berlin und Bielefeld, im Oktober 2009

Inhaltsverzeichnis

	Verzeichnis der Abb., Tabellen und Fließdiagramme	9
	Abkürzungsverzeichnis und Definitionen	12
1.	Theoretischer Hintergrund und Stand der Forschung	18
1.1	Vorbemerkung	18
1.2	Epidemiologischer Hintergrund	19
1.2.1	Ausgangslage: Die Situation der Tuberkulose in den Nachfolgestaaten der Sowjetunion nach 1991	19
1.2.2	Tuberkulose in russischen Gefängnissen	20
1.2.3	Die Entwicklung der Tuberkulosesituation in den 90er Jahren bis heute	22
1.2.4	Die Tuberkulosekontrolle durch Krankenhäuser und ambulante Versorgung	23
1.2.5	Die Ausbreitung von <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Beijing	24
1.2.6	Die Entstehung von Multiresistenzen bei <i>M. tuberculosis</i>	25
1.2.7	Übersicht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Russland	28
1.2.8	Die Einführung der DOTS-Strategie in Russland	31
1.2.9	Charakteristika und Besonderheiten der Tuberkulosekontrolle in Russland	33
1.2.9.1	Tuberkulosespezifisches Kontroll- und Versorgungssystem	33
1.2.9.2	Bevölkerungsscreening für Tuberkulose	34
1.2.9.3	Diagnosestellung und Klassifizierung: Röntgenbefunde vs. mikrobiologische Diagnostik	35
1.2.9.4	Individualisierte vs. standardisierte Behandlung in stationären Einrichtungen	35
1.2.9.5	Hohe Prävalenz multiresistenter Erreger	36
1.2.9.6	Ineffiziente Finanzierungssysteme für	

	Tuberkulosebehandlung und –kontrolle	38
2.	Public-Health-Relevanz der Fragestellung	39
2.1	Public-Health-Relevanz des infektions- epidemiologischen russisch-deutschen Kooperationsprojektes	39
2.1.1	Einschätzung und Strategie der WHO	39
2.1.2	Einschätzung der Tuberkulosesituation und Bekämpfungsstrategie in Deutschland	42
2.1.2.1	Zuständigkeiten	42
2.1.2.2	Relevanz des infektionsepidemiologischen Tuberkuloseprojektes für die Situation in Deutschland	43
2.1.3	Ein infektionsepidemiologisches Projekt der Tuberkulosebekämpfung – medizinische und sozialwissenschaftliche Aspekte	43
2.1.3.1	Medizinische und sozialwissenschaftliche Aspekte der Gesundheitswissenschaften	43
2.1.3.2	Biophysische, psychische, soziale und lebensgeschichtliche Aspekte	44
2.1.3.3	Qualitative und quantitative Forschungsansätze	45
2.1.3.4	Indikatoren für Krankheit und Gesundheit	45
2.2	Gesundheitswissenschaftliche Vorarbeiten	46
2.2.1	Koch-Metschnikow-Forum als organisatorischer Rahmen für das Projekt	46
2.2.2	Inhaltliche Vorarbeiten mit Public-Health- Relevanz	46
2.3	Public-health-relevante erwartbare Ergebnisse des Gesamtprojektes	47

3.	Mikrobiologischer und immunologischer Hintergrund	49
3.1	Vorbemerkung	49
3.2	Primärinfektion und Immunantwort	50
3.3	Lokale Immunantwort im tuberkulösen Granulom	51
3.4	Latenz	53
3.5	Persistenz, endogene Reaktivierung und exogene Reinfektion	54
3.6	Immunantwort und Impfstoffentwicklung	56
4.	Ziele und wissenschaftliche Fragestellung	58
4.1	Ziele des Gesamtprojektes	58
4.2	Ziele und Fragestellung im Rahmen der Promotionsarbeit	59
5.	Material und Methoden	61
5.1	Allgemeine Vorbemerkungen zum methodischen Vorgehen	61
5.2	Infektionsepidemiologische Ansätze zur Erreichung von Public-Health-Zielen	61
5.3	Methodisches Vorgehen	63
5.3.1	Retrospektive Analyse der vorhandenen Literatur	63
5.3.1.1	Prävalenz und Inzidenz	65
5.3.2	Analyse der offiziellen Dokumente zur Tuberkulosekontrolle	65
5.3.3	Auswertung der offiziellen Maßnahmen und des politischen Rahmens	65
5.3.3.1	Ist-Zustand des Surveillance-Systems	66
5.3.4	Prospektive Studie zur Tuberkulose-Inzidenz	66
5.3.4.1	Setting	67
5.3.4.2	Fragebogen	67
5.3.4.3	Votum der Ethikkommission und anderer beurteilender Gremien	70
5.3.4.4	Mikrobiologische Informationen	71

5.3.4.5	Statistische Datenanalyse	71
5.3.4.6	Übertragungswege der MDR-TB	71
5.3.5	Genderaspekte	72
5.4.	Methodischer Ausblick im Rahmen des Gesamtprojektes	72
5.4.1	Mykobakterien-Datenbank	72
5.4.2	Capacity building	73
5.4.3	Umgebungsuntersuchungen	73
5.4.4	Risikoanalyse für Bevölkerungsgruppen	73
5.4.5	Surveillance	74
6.	Ergebnisse	75
6.1	Die epidemiologische Situation der Tuberkulose in der Russischen Föderation	75
6.1.1	Retrospektive Analyse der vorhandenen Literatur	75
6.1.1.1	Publikationen zur Epidemiologie	76
6.1.1.2	Publikationen zur Mikrobiologie	79
6.1.1.3	Publikationen zur Tuberkulose in Gefängnissen	80
6.1.1.4	Publikationen zur Strategie der Tuberkulosekontrolle	81
6.1.1.5	Publikationen zu organisatorischen und finanziellen Aspekten	83
6.1.2	Die epidemiologische Situation	83
6.1.2.1	Die Prävalenz der Tuberkulose in Russland	86
6.1.2.2	Entwicklung der Prävalenzzahlen in der Russischen Föderation	87
6.1.2.3	Verhältnis von Prävalenz und Meldezahlen	88
6.1.2.4	Entwicklung der Multiresistenz	89
6.1.2.5	Entwicklung des Anteils an schweren Verlaufsformen der Tuberkulose	90
6.1.3	Die Prävalenz der Tuberkulose in den einzelnen Oblasts und Territorien Russlands	91
6.2	Politische Maßnahmen und offizielle Programme der Russischen Föderation zur	

	Tuberkulosekontrolle	93
6.2.1	Programme zur Tuberkulosekontrolle auf föderaler Ebene	94
6.2.2	Finanzierung der Programme	96
6.2.3	Problemstellungen auf föderaler Ebene	98
6.2.4	Prioritätensetzung in der Politik der Tuberkulosekontrolle in Russland	100
6.3	Die Situation der Tuberkulose in der Autonomen Republik Tuva	103
6.3.1	Vorbemerkungen	103
6.3.2	Epidemiologische Situation	104
6.3.2.1	Allgemeine Situation	104
6.3.2.2	Multiresistente Tuberkulose	110
6.3.2.3	Tuberkulose in den Gefängnissen	111
6.3.2.4	Mortalitätsrate	111
6.3.3	Prospektive Studie zur Tuberkulose-Inzidenz	113
6.3.3.1	Rücklauf der Fragebögen	114
6.3.3.2	Beschreibende statistische Auswertung	114
6.3.3.3	Klinische und mikrobiologische Analyse der Tuberkulosefälle (klinisches Bild, mikrobiologische Diagnostik, radiologische Diagnostik)	118
6.3.3.4	Weitere epidemiologische Auswertungen (Vorerkrankungen, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen, BCG-Impfung, Umgebungsuntersuchungen)	122
7.	Diskussion	126
7.1	Diskussion der Methoden; Limitationen der Studie	126
7.1.1	Allgemeine Anmerkungen	126
7.1.2	Daten und Informationen zu Tuberkuloseprojekten und politischen Rahmenbedingungen in der Russischen Föderation	126

7.1.3	Datengrundlage	127
7.1.4	Daten aus der Autonomen Republik Tuva	127
7.1.5	Prospektive Studie	127
7.2	Diskussion der Ergebnisse der Studien zur Tuberkulosesituation in ganz Russland	128
7.2.1	Allgemeine Vorbemerkungen	128
7.2.2	Mykobakterielle Diagnostik und Kontrolle der MDR-Tuberkulose	129
7.2.3	Standardisierte Behandlung der Tuberkulose und der MDR-Tuberkulose	131
7.2.4	Bedeutung der Bevölkerungsscreenings	131
7.2.5	Tuberkulose und HIV/AIDS	132
7.2.6	Reformbedarf der Finanzierungssysteme	133
7.2.7	Zusammenfassende Beurteilung der russland-übergreifenden Tuberkulosesituation	134
7.3	Diskussion der politischen Maßnahmen zur Tuberkulosebekämpfung in Russland	135
7.4	Diskussion der Ergebnisse der prospektiven Studie	137
7.4.1	Diskussion der einzelnen epidemiologischen Ergebnisse	138
7.4.1.1	Altersverteilung	138
7.4.1.2	Ethnischer Hintergrund, Migration	139
7.4.1.3	Gefängnisaufenthalt	139
7.4.1.4	Wohn- und Arbeitsverhältnisse	140
7.4.1.5	Klinische und mikrobiologische Analyse	141
7.4.1.6	Active versus passive case finding	142
7.4.1.7	Radiologische Diagnostik	144
7.4.1.8	Vorerkrankungen	145
7.4.1.9	Risikofaktoren	145
7.4.1.10	BCG-Impfung	146
7.4.1.11	Umgebungsuntersuchungen	147
7.4.2	Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse der prospektiven Studie in der	

	Autonomen Republik Tuva	148
7.4.3	Empfehlungen zur Verbesserung der Tuberkulosekontrolle in Tuva	149
8.	Ausblick	151
8.1	Unmittelbar in Tuva weiterzuverfolgende Projekte	151
8.2	Projekte auf der Grundlage der in Russland erstellten Defizitanalyse	152
8.3	Projekte im Gesamtkontext der Tuberkulosekontrolle in Russland	152
9.	Zusammenfassung	154
9.1	Einleitung und Hintergrund	154
9.2	Public-Health-Relevanz	154
9.3	Immunologischer und mikrobiologischer Hintergrund	155
9.4	Fragestellung	156
9.5	Material und Methoden	157
9.6	Ergebnisse und Diskussion	157
9.6.1	Tuberkulosesituation in Russland	157
9.6.2	Maßnahmen und Kontrollprogramme	158
9.6.3	Tuberkulosesituation in Tuva	159
9.6.4	Prospektive Studie in Tuva	159
10.	Literatur	162
11.	Anhang	176

Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier °° ISO 9706

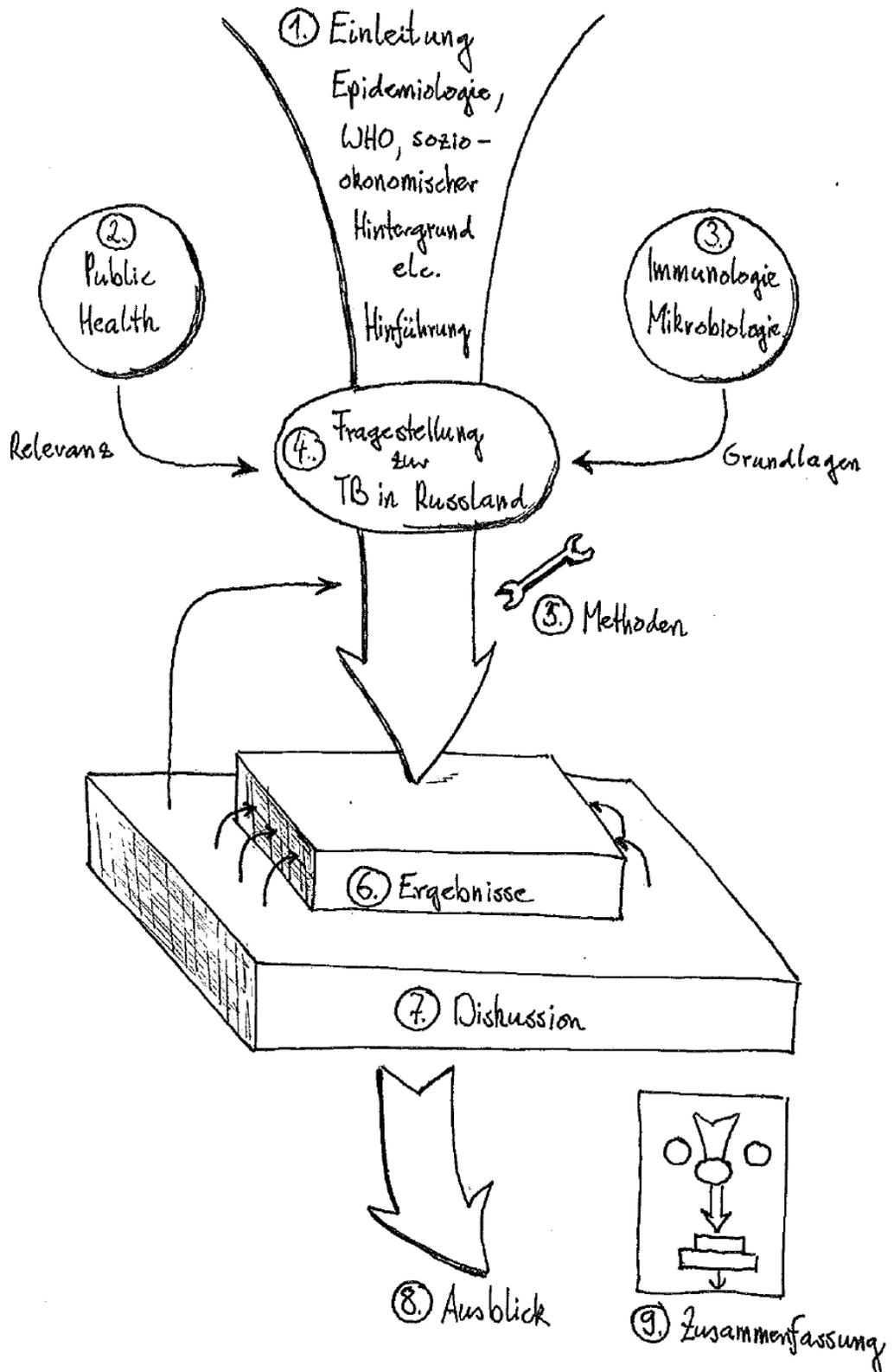
Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Fließdiagramme

Abb. 1,	Mortalitätsraten der Tuberkulose im Großraum Moskau	19
Abb. 2,	Ausbreitung von <i>M. tuberculosis</i> Beijing von Ostasien aus über Russland und Zentralasien bis nach Osteuropa	24
Abb. 3,	Rate der multiresistenten Stämme bei neu diagnostizierten Tuberkulosefällen	26
Abb. 4,	Tuberkulosezahlen in Russland im Vergleich zu der Entwicklung in der WHO-Euro-Region, in anderen Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion, davon in den zentralasiatischen Staaten und in Deutschland	30
Abb. 5,	Geschätzte MDR-Prävalenz (% neue, nicht zuvor behandelte Fälle) einiger Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion sowie Chinas, Südafrikas, Deutschlands und Ungarns	37
Abb. 6,	Implementierung des DOTS-Programms der WHO 2003	41
Abb. 7,	Interaktion von <i>M. tuberculosis</i> mit dem menschlichen Immunsystem	52
Abb. 8,	Tuberkulose-Prävalenz in der Russischen Föderation	88
Abb. 9,	Prävalenz sputumpositiver Tuberkulosepatienten und Entwicklung der Meldezahlen	89
Abb. 10	MDR-Tuberkulose bei Tuberkulosepatienten in Russland mit Lungentuberkulose	90
Abb. 11:	Destruktive Lungentuberkulose, Prävalenz- und Meldezahlen sowie Anteil an allen Lungentuberkulosen	91
Abb. 12,	Tuberkuloseprävalenz und Meldezahlen in den einzelnen Regionen der Russischen Föderation im Jahr 2006	92
Abb. 13,	Tuberkuloseprävalenz in den einzelnen Territorien	93
Abb. 14,	Verteilung der durch die prospektive Studie erfassten Patienten auf die verschiedenen Altersgruppen	115
Abb. 15,	Verteilung der Tuberkulosepatienten auf die	

	Wohnverhältnisse	116
Abb. 16,	Verteilung der Tuberkulosepatienten auf verschiedene Bildungsabschlüsse	117
Tabelle 1,	Eckdaten der Tuberkulose in Russland und Deutschland (2006)	29, 30
Tabelle 2,	Tuberkulosekennziffern in der Autonomen Republik Tuva in den Jahren 2003 bis 2007	104
Tabelle 3,	Umfang der prophylaktischen Untersuchungen zur aktiven Detektion von Tuberkulosepatienten in den Jahren 2005 bis 2007	106
Tabelle 4,	Vergleich der Tuberkulosezahlen der Autonomen Republik Tuva mit denen Gesamtrusslands und der Sibirischen Föderalregion im Jahr 2007	108
Tabelle 5,	Tuberkulosezahlen in den 17 Rayons der Autonomen Republik Tuva sowie in der Hauptstadt Kysyl in den Jahren 2006 und 2007	109
Tabelle 6,	Sterberaten in der Autonomen Republik Tuva in den Jahren 2006 und 2007	112
Tabelle 7,	Assoziation von Case-Finding-Methode und Sputumpositivität	120
Tabelle 8,	Assoziation von Sputumpositivität und radiologischen Veränderungen	122
Fließdiagramm 1,	zur Inhaltsübersicht	11
Fließdiagramm 2,	Auswahl und Relevanz einschlägiger Literatur zum Thema Tuberkulose in Russland	64

Fließdiagramm 1

zur Inhaltsübersicht; die Zahlen geben die Kapitelreihenfolge wieder, die Pfeile die inhaltlichen Bezüge



Abkürzungsverzeichnis, Definitionen

Alveolarmakrophage	Lungenständige Makrophagen, erste Verteidigungslinie gegen eine Infektion mit <i>M. tuberculosis</i>
APC	Antigen presenting cells; antigenpräsentierende Zellen, z.B. Makrophagen, dendritische Zellen
BCG	Bacille Calmette-Guérin, durch Passagierung von <i>Mycobacterium bovis</i> erzeugter Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose; seit 1921 eingeführt; der am häufigsten verwendete Impfstoff weltweit
BCGose/BCGosis	disseminierte Verbreitung des Impfstammes BCG im Körper des Impflings mit schweren, z.T. lebensbedrohlichen Komplikationen; zu meist zurückzuführen auf einen Defekt in der zellulären Abwehr
Behandlungsergebnisse	Ergebnisse der Therapie bei kulturell bestätigten Lungentuberkulosefällen; eingeteilt in folgende Kategorien (Coker und andere, 2003c): Heilung, abgeschlossene Behandlung, Behandlungsversagen, Tod, Behandlungsunterbrechung, Behandlungsergebnis unbekannt
CFR	Zentrale Föderalregion
CTD	Central Tuberculosis Dispensary; zentrale Tuberkulosefürsorgestelle, Ambulanz
DC	Dendritic cells; dendritische Zellen; kompetenter in der Antigenpräsentation als Makrophagen
DGR	Dispensary Group Register; Erfassung von epidemiologischen Daten in der Tuberkuloseambulanz
Dormanz	Latente Infektion mit <i>M. tuberculosis</i> aus Sicht des Erregers: Reduktion und Umstellung des

	Stoffwechsels, um im Wirtsorganismus zu persistieren (s.u., Persistenz)
DOTS	Directly observed therapy, short-course; WHO-Programm zur effektiven Tuberkulose-therapie und zur Vermeidung der Resistenzbildung (Kochi, 2001)
DOTSplus	Ergänzungsprogramm unter Nutzung von (von der WHO finanzierter) Second line drugs zum DOTS-Programm; vom Green Light Committee freigegeben
Dispensaire (dispensary)	Ambulante Versorgungsstation für Tuberkulosepatienten
Disseminierte Tuberkulose	akut: Miliartuberkulose; nicht akut: mehr als zwei Organsysteme betroffen, z.B. Lunge und Knochen
E, EMB	Ethambutol, Medikament der ersten Linie (first line drug)
Erstlinienmedikamente	s. First line drugs
Exazerbation	erneuter Ausbruch der Tuberkulose nach abgeschlossener Behandlung, aber ohne klinische Heilung
Fallfindungsrate	Case detection rate; nach WHO-Definition der Anteil der entdeckten Lungentuberkulosefälle mit mikrobiologischem Nachweis der Erreger im Sputum an der Inzidenz der Lungentuberkulose. <u>Aktiv</u> (gängige Praxis in der Russischen Föderation: Screening der Bevölkerung durch Röntgenreihenuntersuchungen und Tuberkulintestungen; <u>passiv</u> (von der WHO empfohlen):
FEFR	Fernöstliche Föderalregion
Feldscher	Krankenpfleger, Krankenschwester mit medizinischem Basiswissen; oftmals die erste Anlaufstelle für Tuberkulosepatienten

Fibrokavernöse Tuberkulose	Tuberkulöse Kavernen in der Lunge mit fibrös verdickter Wand, die aufgrund von Kalkeinlagerungen auch im Röntgenbild sichtbar wird; entzündliche Einschmelzungsprozesse und Schrumpfungsvorgänge lassen Hohlräume (Kavernen) entstehen; finden sich bei aktiver und latenter Infektion
First line drug	Tuberkulosemedikament der ersten Linie (Wahl): Isoniazid, Rifampizin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin
Gaffky-Skala	Die Gaffky-Skala teilt den im mikroskopischen Präparat sichtbaren Keimgehalt an Tuberkuloseerregern in 10 verschiedene Stufen und dient somit der semiquantitativen Beurteilung der mykobakteriellen Beladung.
Green Light Committee	Komitee der WHO aus TB-Diagnostik-Experten, die Länder beurteilen, ob sie für eine Förderung nach dem DOTSplus-Programm in Frage kommen (Multiresistenzen im Land, gleichzeitig aber gute Labordiagnostik)
H	Isoniazid
Herdförmige Lungentuberkulose	Tuberkuloseherd < 1 cm und/oder Infiltration im Röntgenbild sichtbar
IFN- γ	Interferon gamma; Zytokin, das infizierte Makrophagen aktiviert, ihre intrazelluläre Beladung abzutöten
INH	Isoniazid
Inzidenz	Zahl der (Tuberkulose-) Neuerkrankungen pro Jahr, bezogen auf 100.000 Einwohner
Latenz	latente Infektion mit M. tuberculosis ohne Symptome und ohne klinisches Bild; detektierbar mit Hilfe des Tuberkulin-Testes (s.u.) oder eines IFN- γ -basierten Testes

MDR	Multidrug-resistance (Multiresistenz); <i>per definitionem</i> wird dann von einem multiresistenten Erreger gesprochen, wenn <i>in vitro</i> Resistenzen mindestens gegen die zwei Erstlinienmedikamente Isoniazid und Rifampicin nachgewiesen werden.
Mendel-Mantoux-Test	Tuberkulin-Test (s.u.)
Monoresistenz	Einfachresistenz gegen eines der first line drugs
MOTT	Mycobacteria other than tuberculosis; z.B. <i>M. avium</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. intracellulare</i>
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Multiresistenz	s. MDR
NWFR	Nordwestliche Föderalregion
NGO	Non-governmental organization; Nichtregierungsorganisation
Persistenz	Fähigkeit von <i>M. tuberculosis</i> , im Wirtsorganismus trotz aktiven Immunsystems zu überleben durch Aktivierung verschiedener Pathogenitätsmechanismen
PFR	Povolzhsky-Föderalregion
PGRS-Gene	Gene, die im Zustand der Persistenz/Dormanz angeschaltet werden
Phthisiatrie	Medizinische Disziplin der Tuberkulosedagnostik und –behandlung
Prävalenz	Zahl der (an Tuberkulose) Erkrankten bezogen auf 100.000 Einwohner zu einem bestimmten Zeitpunkt
Primäre Resistenz	Resistente Tuberkuloseerreger bei nicht vorbehandelten Patienten durch Infektion mit einem resistenten <i>M. tuberculosis</i> -Stamm
PZA	Pyrazinamid
R, RMP	Rifampicin
SbFR	Sibirische Föderalregion

SFR	Südliche Föderalregion
S, SM	Streptomycin
Second line drugs	Medikamente der zweiten Linie, die nicht ursprünglich zur Behandlung der Tuberkulose entwickelt wurden, aber wirksam sind. Im Vergleich mit den First line drugs sind sie schlechter wirksam und wesentlich teurer.
Sekundäre Resistenz	Auftreten einer (zusätzlichen) Resistenz unter antituberkulotischer Behandlung
Sputumpositiv	Nachweis von Mykobakterien im Sputum des Patienten
TB	Tuberkulose
Tuberkulintest	Hauttest zur Diagnostik des Kontakts mit Mykobakterien; aufgereinigtes mykobakterielles Protein (purified protein derivative, PPD) wird intradermal injiziert; nach drei Tagen wird die Induration abgelesen, die durch eingewanderte T-Zellen im Sinne einer Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ hervorgerufen wird; unspezifische Aussage, heute meist ergänzt durch IFN- γ -basierten Test
Tuberkulom	Meistens einzelner, gut abgegrenzter Rundherd in der Lunge, meistens bei latenter Tuberkuloseinfektion
T-Zellen	T-Lymphozyten; Träger der spezifischen Immunantwort gegen <i>M. tuberculosis</i>
UFR	Ural-Föderalregion
WHA	World Health Assembly; Weltgesundheitsversammlung
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
XDR	<i>extensively multidrug-resistant</i> (sehr multiresistent, s. MDR) Tuberkulose: Neben Isoniazid und Rifampicin (sowie weiteren Erstlinienme-

	dikamenten) werden zusätzlich Resistenzen gegen ein Zweitlinienmedikament der Quinolonreihe sowie mindestens eines der Medikamente Kanamycin, Capreomycin oder Amikazin nachgewiesen.
Z	Pyrazinamid
Ziehl-Neelsen-Färbung	Färbemethode zur Darstellung von säurefesten (Mykobakterien-) Stäbchen
Zytokine	Botenstoffe zur Orchestrierung der Immunantwort gegen <i>M. tuberculosis</i> ; z.B. IFN- γ (s.o.)

1. Theoretischer Hintergrund und Stand der Forschung

1.1 Vorbemerkung

Die Kontrolle der Tuberkulose in den Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion und damit auch in der Russischen Föderation steht gegenwärtig vor besonderen Problemen.

Seit Anfang der 90er Jahre stieg die Zahl neuer Tuberkulosefälle in diesen Ländern von ca. 97.000 (1991) auf rund 250.000 Fälle um die Jahrtausendwende und hat sich seitdem auf hohem Niveau stabilisiert. Zunehmende Raten multiresistenter und extrem multiresistenter Tuberkulosefälle verkomplizieren die Situation.

In den 90er Jahren wurde auch in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion damit begonnen, das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelte Modell zur Tuberkulosekontrolle, „DOTS“ (directly observed therapy, short-course) (World Health Organization, 2009b), einzuführen.

Die internationale Strategie trifft dabei 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 Sinne einer erfolgreichen Tuberkulosekontrolle berücksichtigt werden müssen.

Russland liegt nach Angaben der WHO gegenwärtig auf Rang 11 der 22 sogenannten *High Burden Countries* weltweit (nach geschätzter Zahl neuer Tuberkulosefälle 2007, vgl. (World Health Organization, 2009a)). Seine geopolitische Bedeutung und die Nähe zur Europäischen Union erwecken auch hinsichtlich der Bekämpfung von Infektionskrankheiten zunehmend die Aufmerksamkeit der internationalen Gemeinschaft. So wurde die Bekämpfung der Infektionskrankheiten und insbesondere der Tuberkulose auf dem G8-Gipfel in St. Petersburg 2006 als wichtiges Ziel der Politik der G8-Staaten festgeschrieben und seither in den folgenden G8-Gipfeln 2007 in Heiligendamm/Deutschland, 2008 in Toyako/Japan und 2009 in L'Aquila/Italien bekräftigt.

1.2 Epidemiologischer Hintergrund

1.2.1 Ausgangslage: Die Situation der Tuberkulose in den Nachfolgestaaten der Sowjetunion nach 1991

Nach dem Zusammenbruch der Sowjetunion führte die WHO eine Untersuchung zur Situation der Tuberkulose in Russland und den Nachfolgestaaten der Sowjetunion durch auf der Grundlage von Berichten der Gesundheitsministerien, von Befragungen von Tuberkuloseinstitutionen und anderen Quellen (Non-governmental organizations, NGO). Dabei wurde festgestellt, dass bereits im Beobachtungszeitraum von 1985 bis 1991 (also vor dem Zusammenbruch der Sowjetunion) eine stetige Zunahme der Tuberkulosefälle sowohl auf dem Gebiet der ehemaligen Sowjetunion als auch in den Ländern des Warschauer Paktes festzustellen war nach einem Rückgang in den meisten Staaten Anfang der 80er Jahre ((Raviglione und andere, 1994); vgl. auch Abb. 1).

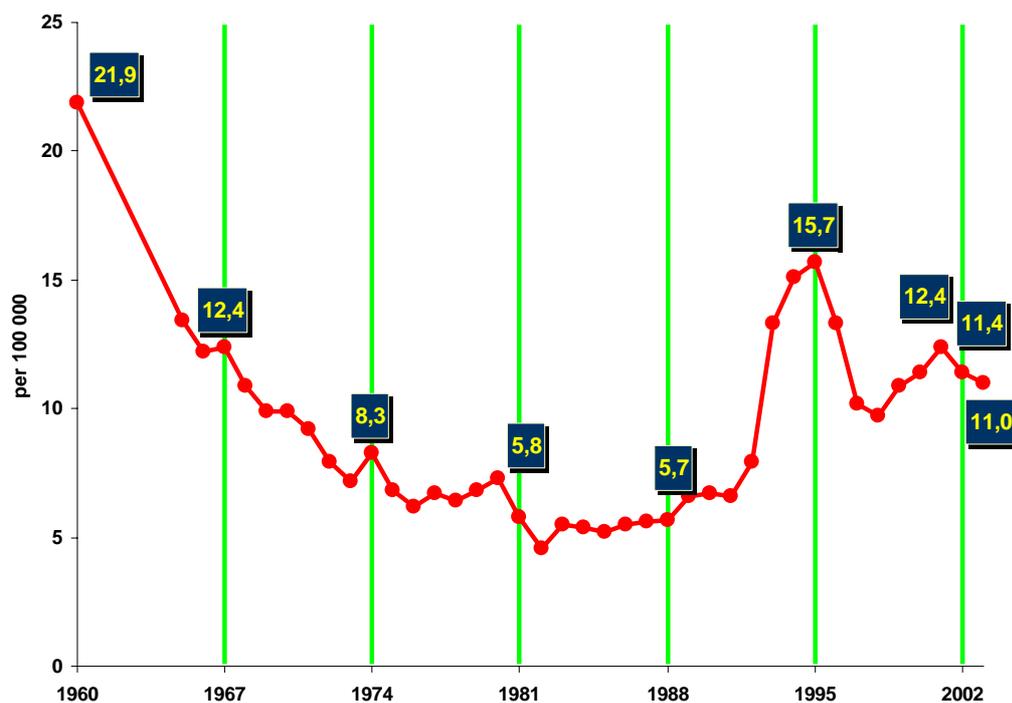


Abb. 1. Mortalitätsraten der Tuberkulose im Großraum Moskau (offizielle Angaben): Die seit den 60er Jahren kontinuierlich sinkenden Zahlen beruhen auf nicht nachprüfaren epidemiologischen Zahlen. Der Anstieg nach 1991 entspricht hingegen den Schätzungen der WHO für die gesamte Russische Föderation, vgl. Raviglione et al., 1994; (Quelle: Central TB Research Institute, Moskau)

In einem ersten, die Situation erhellenden Artikel wurden 1995 die Gefängnisse als Brutstätten und Verteiler für die Verbreitung der Tuberkulose identifiziert (Meux, 1995). Einzelne Studien untersuchten die Epidemiologie der Tuberkulose in bestimmten Regionen der Russischen Föderation und stellten eine allgemeine Trendwende hinsichtlich der Meldezahlen um 1990/1991 fest. Seit diesem Zeitpunkt wurde beispielsweise in Sibirien ein Wiederanstieg der Tuberkulosezahlen festgestellt. Als mögliche Ursachen wurden neben den Gefängnissen auch Obdachlosigkeit, Arbeitslosigkeit und Alkoholismus diskutiert (Drobniewski und andere, 1996), ohne allerdings in konkreten Studien diese Ursachen näher untersuchen zu können. Auch zu möglichen Medikamentenresistenzen lagen noch keine verlässlichen Daten vor. Eine Untersuchung von Unicef unter den Kindern Russlands stellte eine massive Zunahme armutsassoziiertes Infektionserkrankungen fest: Diphtherie infolge mangelnder Impfungen (ein Anstieg auf 48.000 Fälle 1998 in Russland und der Ukraine von 1.900 im Jahr 1990); Tuberkulose, Syphilis und sexuell übertragbare Erkrankungen (Ciment, 1999).

Prof. Perelman vom Föderalen Gesundheitsministerium identifizierte als Ursachen für die steigenden Tuberkulosezahlen v.a. Mängel in der Versorgung mit Medikamenten und verbat sich eine Einmischung supranationaler Institutionen wie der WHO in die Tuberkulosebekämpfung in Russland. Auf die besondere Situation in Russland verweisend legte er ein mit dem Wissenschaftlichen Rat des Föderalen Gesundheitsministeriums abgestimmtes Papier vor, das Grundlage für das russische nationale Tuberkulosekontrollprogramm wurde (Perelman, 2000). Die von der WHO geförderten Programme wie DOTS (s.o. und Kapitel 1.2.8 und 2.1.1) und Stop TB Partnership wurden und werden von Russland deshalb nicht oder nur unzureichend umgesetzt.

1.2.2 Tuberkulose in russischen Gefängnissen

Der Anteil der Gefängnisinsassen an der Gesamtbevölkerung in Russland gehört zu den größten in der Welt: Im Jahr 2002 waren offiziellen Angaben zufolge über 1,22 Millionen Menschen in Russland eingesperrt. Schätzungen zufolge beträgt die Durchseuchung mit HIV unter den Gefängnisinsassen etwa 15 bis 20% (Alexandrova, 2003). Mehr als 100.000 Gefangene leiden an offener Lungentuberkulose (offizielle Angaben), davon starben 20.000 innerhalb von 2 Jahren (Meux, 1995). Eine Unterversorgung mit Medikamenten, eine unzureichende me-

dizinische Versorgung, v.a. aber der hohe Anteil multiresistenter Erreger führen zu hohen Therapieabbrecherquoten und Therapieversagern. Russland hat Ende der 90er Jahre 50 Gefängniszentren eigens für Tuberkulosepatienten eingerichtet, durch die eine Separation von den gesunden Gefangenen erreicht werden soll. Nach Stern ist Tuberkulose nach wie vor eine der Haupttodesursachen in Gefängnissen weltweit. Eine Übertragung wird durch eine permanente Überfüllung, schlechte hygienische Bedingungen und unzureichende medizinische Versorgung begünstigt ((Stern, 1999), s.u.).

Eine Studie, die die demographischen Charakteristika der Gefängnisinsassen gegenüber der Normalbevölkerung in Russland untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass die Mortalität bei Gefängnisinsassen trotz erhöhtem Risiko einer Infektionserkrankung um zwei Drittel niedriger liegt als in der Normalbevölkerung. Gründe hierfür seien eine geringere Mortalität durch äußere Ursachen (Gewalt, Unfälle etc.) und durch kardiovaskuläre Erkrankungen (Bobrik und andere, 2005). Diese Zusammenhänge belegen allerdings eher eine erhöhte Gefahr für Gesundheit und Unversehrtheit in der russischen Gesellschaft für bestimmte Altersgruppen als die Güte der Gesundheitsvorsorge in russischen Gefängnissen. Eine neuere Studie belegt, dass die Hauptrisikofaktoren in russischen Gefängnissen eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* und der Gebrauch intravenöser Drogen sind. Letzteres leistet einer Verbreitung von HIV/AIDS, einer Koinfektion mit Tuberkulose und der Verbreitung anderer durch Blut übertragbarer Erkrankungen Vorschub wie z.B. Hepatitis (Drobniewski und andere, 2005b). Eine Untersuchung an einem St. Petersburger TB-Dispensaire ergab, dass von 80 aus einem Petersburger Gefängnis entlassenen Tuberkulosepatienten nur 21 sich zur weiteren Behandlung zur Verfügung gehalten haben. Als Gründe für den Therapieabbruch wurden Arbeitslosigkeit, Obdachlosigkeit, Drogenabhängigkeit und Medikamentenunverträglichkeit wegen anderer chronischer Krankheiten wie HIV-Infektion oder Hepatitis identifiziert (Fry und andere, 2005). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine epidemiologische Studie zur Behandlung von multiresistenten Tuberkulosen bei ehemaligen Gefängnisinsassen im Oblast Tomsk (Shin und andere, 2006). Eine mangelnde Umsetzung der WHO-Richtlinien zur HIV-Prävention wird für die rasante Ausbreitung von HIV in russischen Gefängnissen verantwortlich gemacht (Bollini, Laporte und Harding, 2002).

1.2.3 Die Entwicklung der Tuberkulosesituation in den 90er Jahren bis heute

Die stetige Zunahme der Tuberkulosezahlen in den 90er Jahren kann nicht allein durch die Verbreitung durch ehemalige Gefängnisinsassen erklärt werden. Zunächst konnte in epidemiologischen Studien festgestellt werden, dass weniger endogene Reaktivierungen latenter Tuberkuloseinfektionen für den Anstieg verantwortlich sind als vielmehr exogene (Re-)Infektionen (Shilova, 2001; Shilova and Dye, 2001), vgl. auch Kapitel 3 zur Immunologie der Tuberkuloseinfektion. Eine wirtschaftliche Krise um das Jahr 1998 führte zu einer schnellen Verschlechterung der ökonomischen Situation vieler Russen und nachfolgend zu einer Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes. Insgesamt wird eine epidemiologische Situation beschrieben wie zu Beginn des 20. Jahrhunderts, also eine Zunahme der exogenen Infektionen durch eine höhere Zahl von (unbehandelten) Tuberkulosepatienten in der Bevölkerung, aber auch eine Zunahme endogener Reaktivierungen durch Verschlechterung der gesundheitlichen Situation. Insgesamt nahmen die Tuberkulosefallzahlen von 1991 bis 1999 um ca. 7,5% pro Jahr stetig zu bei einer Mortalitätsrate von 11% ((Shilova, 2001); s.u.), mit einem Peak um die Jahre 1994/1995 und unmittelbar nach der Wirtschaftskrise 1998.

Die Osterweiterung der EU im Mai 2004 hat durch die Aufnahme der drei baltischen Staaten das Problem der Tuberkulose in den Blickpunkt der EU-Politik gerückt (Coker, Atun und McKee, 2004b). Die neuen EU-Grenzen zu Russland, Belarus und zur Ukraine lassen die gemeinsame Bekämpfung von Infektionskrankheiten in dieser Region zum vorrangigen Ziel werden. Dabei ist zu beachten, dass die Gesundheitssysteme in diesen wie auch in den meisten anderen Nachfolgestaaten der Sowjetunion immer noch den überkommenen Denkschemata für Diagnostik und Therapie verhaftet sind, die eine flexible und mit modernen Standards der WHO vereinbare Antwort auf die Herausforderungen steigender Tuberkulose- und HIV-Zahlen schwierig machen. 2003 hat die Weltbank der Russischen Föderation einen Kredit von 150 Millionen \$ gewährt zur Bekämpfung der multiresistenten Tuberkulose und der sich immer weiter ausbreitenden HIV-Durchseuchung. Beide Probleme haben in den letzten Jahren zugenommen, und die russischen Maßnahmen haben erst in jüngster Zeit zu einer leichten Verbesserung auf dem Gebiet der Tuberkulosebekämpfung geführt (s.u. WHO-Report, zwischenzeitliche Verbesserung bezüglich Burden of Disease von Rang 11 auf Rang 12 für die Meldezahlen für 2006, (World Health Organization, 2008b);

(Drobniewski und andere, 2004)). Die zunehmende HIV-Durchseuchung begann in den großen Städten (Van Rie und andere, 2005) und breitet sich immer weiter aus. Offizielle Zahlen spiegeln das Ausmaß der HIV-Epidemie in Russland und den Nachfolgestaaten der Sowjetunion nur unzureichend wider.

1.2.4 Die Tuberkulosekontrolle durch Krankenhäuser und ambulante Versorgung

Eine Fallkontrollstudie zu den Risiken, sich mit *M. tuberculosis* zu infizieren und nachfolgend an einer offenen Tuberkulose zu erkranken, wies die folgenden Risikofaktoren nach: niedriger sozioökonomischer Status, finanzielle Unsicherheiten, Genuss nichtpasteurisierter Milch, Diabetes, Zusammenleben mit einem tuberkulösen Verwandten, Leben in beengten Verhältnissen, Arbeitslosigkeit, Drogenabusus, vormaliger Gefängnisaufenthalt (Coker und andere, 2006). Die Untersuchung von Risikofaktoren, nach einer Tuberkuloseinfektion und –erkrankung auch an Tuberkulose zu versterben, ergab auch in einer neueren retrospektiven Fallkontrollstudie, dass v.a. das Stadium der Lungenerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose entscheidend für die Prognose ist (Größe der Kaverne, beide Lungenflügel betroffen, begleitet von Anämie und B-Symptomen über mehr als einen Monat; (Kourbatova und andere, 2006)). Außerdem konnten Begleiterkrankungen wie Alkoholismus und kardiovaskuläre Erkrankungen als zusätzliche Faktoren identifiziert werden (Mathew und andere, 2006). Darüber hinaus scheint die Behandlung auf den Tuberkulosestationen maßgeblich für den Ausgang einer Tuberkuloseerkrankung verantwortlich zu sein: Sozioökonomische Faktoren beeinflussen stark die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, indem v.a. arbeitslose oder behinderte männliche Patienten, die häufig ohne ausreichenden Krankenversicherungsschutz sind, längere Verweildauern in Tuberkulosestationen aufweisen als andere Patientengruppen, zumeist mit schlechteren Heilungschancen (Atun und andere, 2005c). Außerdem konnte festgestellt werden, dass während der Wintermonate Krankenhauseinweisungen sehr viel häufiger zu verzeichnen waren als während der Sommermonate. Auch die Entlassungen von Tuberkulosepatienten variierten saisonal (weniger Entlassungen im Winter als im Sommer). Die Versorgung von Tuberkulosepatienten auf spezialisierten Stationen erfüllt neben dem medizinischen Aspekt auch soziale Aufgaben (Atun und andere, 2005c), was eine

Beurteilung der epidemiologischen Zahlen, eine Kostenreduktion und Maßnahmen zur Eindämmung von im Krankenhaus übertragenen Erregern erschwert.

Ein besonderes Risiko, sich mit Tuberkulose zu infizieren und zu erkranken, hat das Personal auf Tuberkulosestationen (Dimitrova und andere, 2005). Die im Krankenhaus übertragenen Erreger können nur durch die Meldezahlen der Erkrankten erfasst werden. Übertragungen, die zu einer *latenten* Tuberkuloseinfektion führen, können nur durch Interferon-gamma-basierte Tests erfasst werden. Eine derartige Studie wird zurzeit vom Koch-Metschnikow-Forum in Tomsk durchgeführt (Ulrichs et al., eingereicht 2009).

1.2.5 Die Ausbreitung von *Mycobacterium tuberculosis* Beijing

Etwa zu der Zeit der politischen Veränderungen resultierend aus dem Zusammenbruch der Sowjetunion und der nachfolgenden Gründung neuer Staaten in Osteuropa und Zentralasien breitete sich ein neuer Tuberkuloseerreger von Ostasien über Russland, Zentralasien und die osteuropäischen Nachbarländer aus, *M. tuberculosis* Beijing. Der bis dato in Eurasien vorherrschende Stamm *M. tuberculosis* Haarlem wurde sukzessive nach Westen verdrängt (s. Abb. 2). *M. tuberculosis* Beijing führt nachweislich häufiger zum Ausbruch der Tuberkuloseerkrankung und ist aggressiver in der Ausbreitung in menschlichen Lungen als andere Tuberkulosestämme (Drobniewski und andere, 2005a).

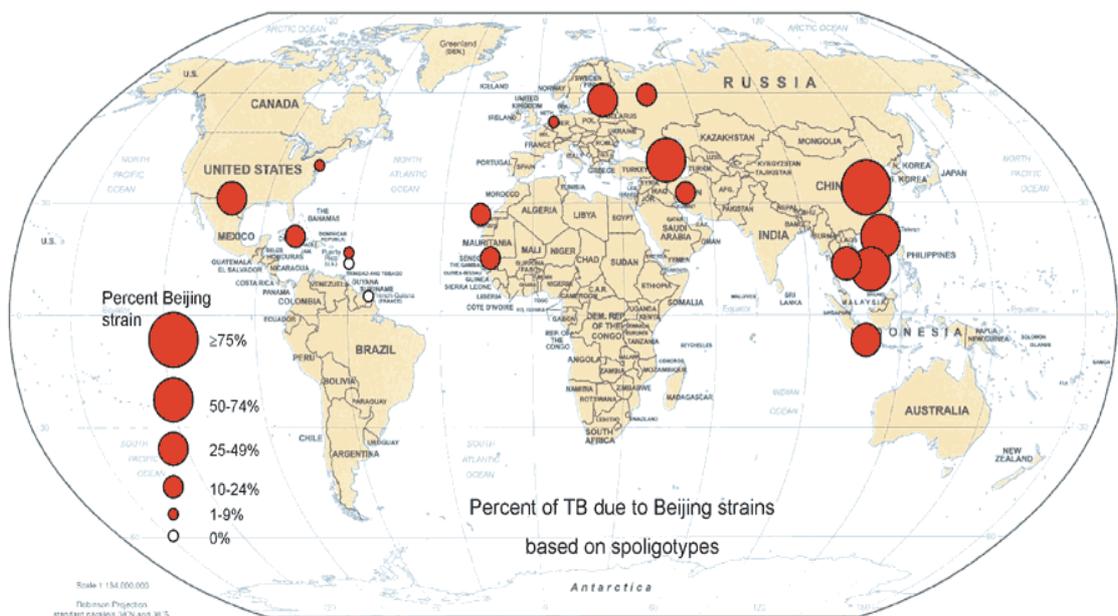


Abb. 2, Ausbreitung von *M. tuberculosis* Beijing von Ostasien aus über Russland und Zentralasien bis nach Osteuropa (Quelle: WHO-Report 2005)

Die Zunahme der Tuberkulosezahlen und der Multiresistenzen ist mit dem Auftreten von *M. tuberculosis* Beijing vergesellschaftet (Toungousova und andere, 2002; Toungousova, Bjune und Caugant, 2006). Um seine Ausbreitung und Evolution verfolgen zu können, wurden Testverfahren entwickelt, die auf dem Nachweis hochkonservierter Genabschnitte beruhen, die sich stammspezifisch in bestimmten Frequenzen wiederholen (*Spacer-Oligonukleotid-Typing*, *Spoligotyping*). Der Nachweis erfolgt mit Sonden, die das Insertionselement IS6110 erkennen (Mokrousov und andere, 2002a). Durch Fingerprinting (also durch den Nachweis isolatspezifischer Restriktionsfragment-Längen-polymorphismen, RFLP) konnte die Ausbreitung multiresistenter *M. tuberculosis* Beijing-Stämme bereits 1995 in Deutschland nachgewiesen werden (Niemann, Rusch-Gerdes und Richter, 1997).

Mit Hilfe von PCR-Methoden ist es möglich, Resistenzgene für bestimmte Antituberkulotika nachzuweisen und gleichzeitig den Stamm sowie Isolatähnlichkeiten zu bestimmen (IS-6110-RFLP sowie Spoligotyping), so z.B. das *katG*-Gen in Isolaten in der St. Petersburg-Region (Mokrousov und andere, 2002b). Eine Feindifferenzierung der *M. tuberculosis* Beijing-Isolate ergab das Vorkommen mehrerer Cluster und erlaubt die molekularepidemiologische Untersuchung der Ausbreitung von Beijing-Clustern nach Westen. Ein typisches Beispiel ist die "Ural-Gruppe" (zur Beijing-Familie gehörig), die für eine Ausbreitung multiresistenter Erreger in das Russland westlich des Urals verantwortlich gemacht wird (Kovalev und andere, 2005).

1.2.6 Die Entstehung von Multiresistenzen bei *M. tuberculosis*

Russland gehört zu den Ländern mit der höchsten Rate an multiresistenten Tuberkulosestämmen (Abb. 3). Eine der ersten umfassenden Studien zu multiresistenten Stämmen von *M. tuberculosis* in der Russischen Föderation stammt aus dem Jahr 1998 und untersucht den Zeitraum von 1984 bis 1994 in der Nordwest-Region Russlands. Es wurden in den 90er Jahren Resistenzraten von 5,1% detektiert und anhand der Resistenzmuster gefolgert, dass Resistenzen auch schon vor 1991, also vor dem Zusammenbruch der Sowjetunion und des flächendeckenden Gesund-

heitssysteme, existieren haben müssen (Viljanen und andere, 1998). Die Entwicklung steigender Raten multiresistenter Stämme wurde durch viele Studien verfolgt, die jeweils einzelne Regionen in Russland untersuchten (z.B. Ivanovo, (Centers for Disease Control, 1999); Archangelsk, (Toungoussova und andere, 2002; Toungoussova und andere, 2003); St. Petersburg, (Narvskaya und andere, 2002)). Die meisten Studien kommen zu dem Schluss, dass die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung multiresistenter Tuberkulosestämme eine konsequente Behandlung medikamentensensitiver Stämme ist (z.B. (Drobniewski and Balabanova, 2002)). Eine konsequente Behandlung beinhaltet eine vorherige mikrobiologische Diagnose mit einer Empfindlichkeitstestung des klinischen Isolates auf verschiedene Tuberkulosemedikamente der Kombinationstherapie.

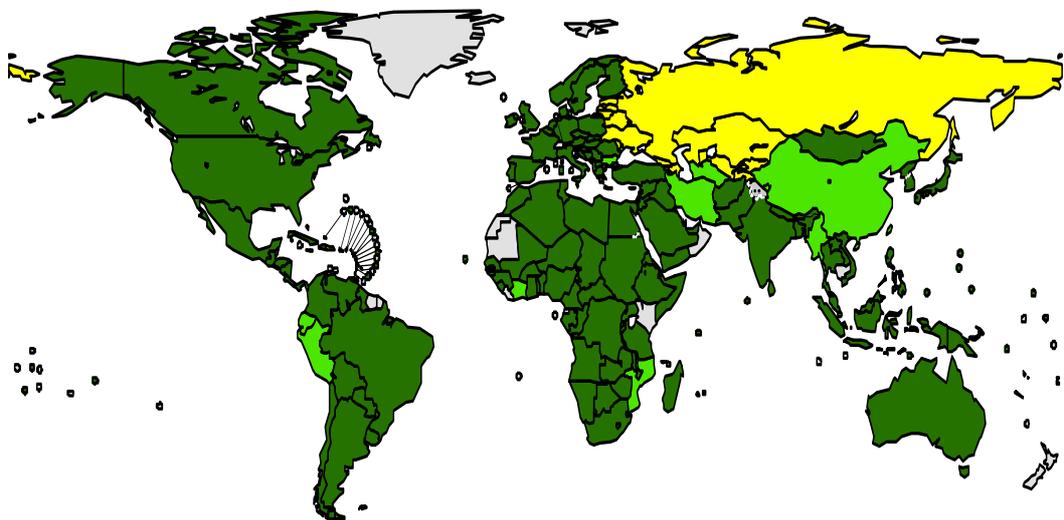


Abb. 3, Rate der multiresistenten Stämme bei neu diagnostizierten Tuberkulosefällen (dunkelgrün: < 3%; hellgrün: 3 – 6%; gelb: > 6%). Diese Rate ist ein Indikator für die Ausbreitung multiresistenter Stämme in einer Population. Der Anteil multiresistenter Stämme bei bereits vorbehandelten Fällen liegt wesentlich höher. Quelle: WHO-Report 2006.

Durch Nichtbeachtung möglicher bereits vorliegender Resistenzen, unzureichende Medikamentenversorgung, schlechte oder fehlende mikrobiologische Diagnostik sowie durch unzureichende oder abgebrochene Therapien wurden und werden in russischen Gefängnissen besonders viele multiresistente Stämme von *M. tuberculosis* erzeugt. Vergleiche von Tuberkulosepatienten in einer Gefängnispopulation und in der Zivilbevölkerung ergaben signifikant höhere Resistenzen unter den Gefängnisinsassen (Ruddy und andere, 2005; Spradling und andere, 2002). Dabei

wurde gezeigt, dass das höchste Risiko einer Resistenzzeugung in einer medikamentösen Vorbehandlung besteht, eben jener unzureichend abgesicherten medikamentösen Therapie, die neben bereits bestehenden neue Resistenzen erzeugt. Besonders hohe Resistenzraten werden gegen Rifampicin bei Tuberkulosepatienten in Gefängnissen beobachtet, was darauf hindeutet, dass dieses Medikament sehr häufig falsch eingesetzt wird. 80% der untersuchten Isolate aus fünf verschiedenen Laboren im Samara-Oblast waren resistent gegen Rifampicin (Drobniewski und andere, 2005a; Ruddy und andere, 2005). In den meisten epidemiologischen Studien zur Ausbreitung von multiresistenten Stämmen in russischen Gefängnissen werden Beijing-Isolate gefunden (in Archangelsk, (Toungousova und andere, 2003); in Samara, (Drobniewski und andere, 2005a; Ruddy und andere, 2005); in Orel, (Spradling und andere, 2002)). Bei Gefängnisinsassen in der Region Tula konnte jüngst neben dem Beijing-Stamm auch der LAM-Stamm als Träger von Multiresistenzen identifiziert werden. Beide Stämme sind mit wenigen Clustern auch in der umgebenden Bevölkerung vertreten, was noch einmal die Bedeutung der Gefängnisse für die Verbreitung der Tuberkulose und besonders der multiresistenten Stämme unterstreicht (Ignatova und andere, 2006). Anhand der Vergleiche von Resistenzmustern multiresistenter Stämme bei Zivilbevölkerung und Gefängnisinsassen im Oblast Tomsk konnte allerdings nachgewiesen werden, dass die meisten Multiresistenzen in der Zivilbevölkerung auch dort entstanden sind und nicht aus dem Gefängnis in die Zivilpopulation eingeschleppt worden sind (Kimerling und andere, 2003), was wiederum auf die Probleme der Tuberkulosekontrolle im zivilen Sektor hinweist.

Neben den genannten Problemen in Diagnostik und Therapie der Tuberkulose konnte ein weiterer Grund ausgemacht werden für die Entstehung von Multiresistenzen. In einer Fragebogenuntersuchung zum Verschreibungsverhalten von Ärzten bei Infektionen der oberen und unteren Luftwege konnte festgestellt werden, dass viele Ärzte sich oftmals lediglich auf Informationen der Pharmafirmen bei der Entscheidung für ein Antibiotikum stützen (Balabanova und andere, 2004). In der Studie konnte besonders der falsche Gebrauch von Fluorochinolonen auch in der Tuberkulosetherapie nachgewiesen werden. Bei acht (klinisch diagnostizierten) Tuberkulosepatienten wurde zudem in vier Fällen Rifampicin als Monotherapie eingesetzt, was zu sofortiger Resistenzbildung führt. Der oft unüberlegte Einsatz von Antibiotika ist kein russland- oder tuberkulosespezifisches

Problem. Er führt auch in Deutschland zur Ausbildung vieler Antibiotikaresistenzen, besonders in Krankenhäusern. [Deshalb hat das Bundesministerium für Gesundheit nach dreijähriger Vorbereitungszeit eine Antibiotikaresistenzstrategie – DART - initiiert, die auf der Grundlage internationaler Erfahrungen zu einer Verbesserung der Situation führen soll.] Im Rahmen der Resistenzentwicklung bei *M. tuberculosis* in Russland und den Nachfolgestaaten der Sowjetunion hat ein unüberlegter Einsatz der Antituberkulotika allerdings besonders schwerwiegende Folgen.

Das Problem der Multiresistenz kann einer Untersuchung der WHO zufolge durch konsequente mikrobiologische Diagnostik und Therapie neuer und vorbehandelter Fälle im Rahmen eines nationalen Tuberkuloseprogramms (NTP) unter Kontrolle gebracht werden, auch bei beschränkten Ressourcen hinsichtlich Personal und Medikamenten (Nathanson und andere, 2006). Die Erfolgsrate schwankte in den untersuchten Ländern (Estland, Lettland, Russland, Peru und die Philippinen) um 70%. Gleichzeitig beklagt die WHO mangelnden Datentransfer aus den am schlimmsten von multiresistenten Tuberkulosestämmen betroffenen Regionen in China und Russland (Aziz und andere, 2006).

1.2.7 Übersicht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Russland

Im Jahr 2006 wurden in der Russischen Föderation 157.000 Tuberkulosefälle (neue Fälle und Rezidive) sowie 25.000 Sterbefälle registriert (World Health Organization, 2009a). Die Rate gemeldeter Fälle pro 100.000 Einwohner war 18-mal so hoch wie in Deutschland (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Eckdaten der Tuberkulose in Russland und Deutschland (2006); Quellen: WHO und RKI, (Robert Koch-Institut, 2009)

Tuberkulose 2007	Russland	Deutschland
Einwohner	142.499.000	82.641.000
Gemeldete Tuberkulosefälle		
- absolut	157.000	5.020
- Rate pro 100.000 Einwohner	110,0	6,1
Neue pulmonale Tuberkulosefälle		
- absolut	105.587	3.932
- Anteil laborbestätigter Fälle (%)	44,0	80,4
Multiresistente (MDR-) Tuberkulose		
- Resistenztests (% gemeldeter Tuberkulosefälle)	31.397 (20)	3.506 (69,8)
- MDR-Fälle (% getesteter Fälle)	5.297 (17)	66 (2,0)
Tuberkulose und HIV		
- HIV ⁺ Tuberkulosefälle (% getesteter Fälle)	2.401 (9,3)	-
Tuberkulosemortalität		
- absolut (Sterbefälle)	25.000	139
- Rate pro 100.000 Einwohner	18	0,2

Nach 2,7-fachem Anstieg der Tuberkuloserate im Zeitraum 1991 bis 2000 (von 34 auf 95 Fälle pro 100.000 Einwohner) haben sich die Fallzahlen seit Beginn des neuen Jahrtausends auf hohem Niveau stabilisiert. Der Trend entspricht weitgehend den Beobachtungen zur Tuberkulosesituation in den übrigen Nachfolgestaaten der Sowjetunion und speziell der zentralasiatischen Staaten (Abb. 4).

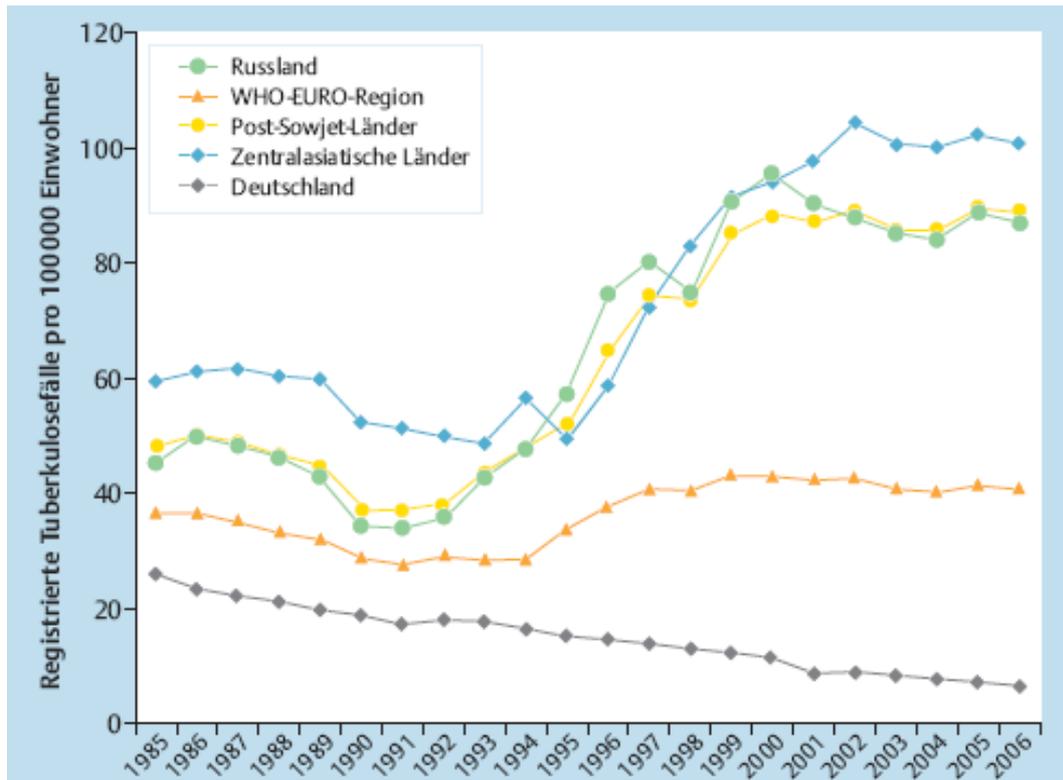


Abb. 4, Tuberkulosezahlen in Russland im Vergleich zu der Entwicklung in der WHO-Euro-Region, in anderen Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion, davon in den zentralasiatischen Staaten und in Deutschland

Als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer pulmonalen Tuberkulose in Russland wurden beschrieben: Armut und Arbeitslosigkeit, Drogenkonsum, Diabetes, vorheriger Aufenthalt im Gefängnis oder in Untersuchungshaft, Tuberkulose eines Verwandten im Haushalt, das Trinken unpasteurisierter Milch sowie geringer Wohn- und Lebensraum (pro Person) (s.o., Kapitel 1.2.4, (Coker und andere, 2006)). Ein erhöhtes Tuberkuloserisiko findet sich zudem bei Ärzten und medizinischem Personal in russischen Tuberkuloseeinrichtungen und -laboren (Dimitrova und andere, 2005; Drobniowski und andere, 2007)).

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 (Dewan und andere, 2004; Kourbatova und andere, 2006).

Wie oben beschrieben, ist die Zahl der Tuberkulosepatienten in Haftanstalten besonders hoch. Zum Ende des Jahres 2006 waren ca. 47.000 Tuberkulosepatienten in russischen Gefängnissen bzw. Untersuchungshaft gemeldet (prävalente Fälle, Föderales Tuberkulose-Institut and Institut für Epidemiologie des Föderalen Ge-

sundheitministeriums, 2008). Nach fast vierfachem Anstieg in den 90er Jahren ist die Melderate jedoch seit einigen Jahren rückläufig (Bobrik und andere, 2005). 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 (Gefangene pro Zelle) und illegaler Drogenkonsum beschrieben (Lobacheva, Asikainen und Giesecke, 2007).

1.2.8 Die Einführung der DOTS-Strategie in Russland

Um die Probleme steigender Tuberkulosezahlen und der zunehmenden Multiresistenz zu bewältigen, hat die WHO das DOTS-System (**d**irectly **o**bserved **t**herapy, **s**hort **c**ourse) ins Leben gerufen (Kochi, 2001). Seit 1995 wurden Pilotprojekte von DOTS in der Russischen Föderation gestartet, u.a. mit Hilfe der Weltbank und der US-amerikanischen Centers for Disease Control (CDC in Atlanta), so z. B. in Orel (Kherosheva und andere, 2003), in der Leningrad-Region (Ruohonen und andere, 2002) und in Samara (Balabanova und andere, 2006).

Im Allgemeinen stehen fünf Aspekte der DOTS-Strategie der WHO im Vordergrund:

- dauerhafte politische Unterstützung des Programms im betroffenen Land;
- qualitätsgesicherte mikrobiologische Tuberkulosedagnostik;
- standardisierte Kurzzeittherapie (zwei Monate Intensivtherapie mit einer Vierfachkombination plus vier Monate Nachbehandlung mit einer Zweierkombination) unter adäquaten Bedingungen der ambulanten und stationären Patientenversorgung;
- unbeschränkter Zugang zu qualitätskontrollierten Medikamenten (First line drugs);
- Dokumentationssystem zur Überprüfung des Therapieerfolgs und der epidemiologischen Daten.

Ein direkter Vergleich zwischen der konventionellen Therapie, die aus sowjetischen Zeiten tradiert ist und dem Short-course des DOTS-Systems zeigt, dass hinsichtlich Heilungs- und Sterberaten sowie der Sputumkonversion (keine offene Tuberkulose mehr) nach 6 Monaten keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren (Mawer und andere, 2001). DOTS erwies sich also als effektiver und auch als kostengünstiger als die konventionelle Therapie, die über lange Zeiträume

hinweg stationär und damit personal- und kostenintensiv durchgeführt wird (Migliori und andere, 1998). Auch Untersuchungen in Gefängnissen zeigen, dass DOTS bei der Verhinderung von Multiresistenzen bei Gefängnisinsassen mit gutem Erfolg angewendet werden kann (Slavuckij und andere, 2002). Fast nirgendwo sonst auf der Welt ist der Einführung von DOTS mit so großen Vorbehalten begegnet worden wie in Russland und in den anderen Nachfolgestaaten der Sowjetunion. Häufig wird das Prinzip von DOTS von den Verantwortlichen in der Tuberkulosekontrolle nicht verstanden und als von außen entwickeltes System als nicht adäquat für die besonderen Verhältnisse der Tuberkulose in Russland angesehen und daher abgelehnt (Atun und andere, 2005a). Nur vereinzelt wurde DOTS erfolgreich eingeführt, so z.B. in Samara (Balabanova und andere, 2005; Balabanova und andere, 2006) und in Tomsk (Mawer und andere, 2001).

Hinsichtlich der Einführung von DOTS in Russland sah Paul Farmer bereits 2001 den Bedarf, das relativ starre System der überwachten Tuberkulotherapie, das ursprünglich für Länder mit schlecht funktionierenden Gesundheitssystemen entwickelt worden war, an die spezifischen Gegebenheiten in Russland anzupassen (Farmer, 2001). Dies betrifft sowohl die Besonderheiten des russischen Gesundheitssystems (s.u.) als auch die Schwierigkeiten durch multiresistente Stämme (s.o, Kapitel 1.2.6 und 1.2.7). Neben den hohen MDR-Raten (Balabanova und andere, 2006) wurden Stigmatisierung (Dimitrova und andere, 2006; Woith and Larson, 2008) und niedrige Behandlungcompliance, speziell bei sozial schwachen (Jakubowiak und andere, 2007a; Jakubowiak und andere, 2007b) bzw. alkohol- und drogenabhängigen Patienten (Fry und andere, 2005; Gelmanova und andere, 2007), als Barrieren für eine erfolgreiche Behandlung identifiziert. Diese Sichtweise der Schwierigkeiten der Einführung von DOTS in Russland wird gestützt durch eine Studie zur Effektivität von DOTS in Ländern mit hoher Multiresistenzrate (Bonnet und andere, 2005). Aber auch hier wird empfohlen, Therapieentscheidungen immer auf der Grundlage der mikrobiologischen Diagnostik und Empfindlichkeitstestung zu treffen.

Verglichen mit anderen Hochprävalenzländern sind die Kosten der Tuberkulosekontrolle in Russland unverhältnismäßig hoch. Dies liegt v.a. an den langen Liegezeiten der Tuberkulosepatienten in Krankenhäusern (Marx und andere, 2007) und an der langwierigen Therapie der Patienten, die in krassem Gegensatz zum Short-course-Prinzip des DOTS-Systems steht. Atun et al. haben kürzlich die

möglichen Einsparungen anhand einer retrospektiven Kohortenstudie errechnet und favorisieren die flächendeckende Einführung von DOTS (Atun und andere, 2006c). Durch die Vermeidung langer Verweildauern in Krankenhäusern und durch die Verkürzung der Therapiedauer auf ein sinnvolles Maß ließe sich der größte Anteil der Kosten der Tuberkulosekontrolle in Russland einsparen.

Erst seit der offiziellen Anerkennung der WHO-Behandlungsstandards durch Russland im Jahr 2003 (Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 2003) gab und gibt es Bestrebungen, diese 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 2006 offiziell von 16% auf 100% (Föderales Tuberkulose-Institut and Institut für Epidemiologie des Föderalen Gesundheitsministeriums, 2008; World Health Organization, 2009a). Jedoch bleiben die Behandlungsergebnisse unter den Erwartungen: 2006 wurde landesweit eine erfolgreiche Behandlung in nur 58% (neue, sputumpositive Fälle) bzw. 38% (Rezidivfälle) erreicht (World Health Organization, 2009a).

1.2.9 Charakteristika und Besonderheiten der Tuberkulosekontrolle in Russland

1.2.9.1 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-Dispensaires, in denen die Bevölkerung bei Tuberkuloseverdacht ambulant untersucht und bestätigte Fälle registriert werden. An die Dispensaires 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“ (Föderales Tuberkulose-Institut and Institut für Epidemiologie des Föderalen Gesundheitsministeriums, 2008).

1.2.9.2 Bevölkerungsscreening für Tuberkulose

Entgegen internationaler Praxis hält Russland an ausgedehnten Bevölkerungsscreenings auf Tuberkulose mittels Röntgen (Fluorographie) und Mantoux-Hauttests fest (Perelman, 2000).

Laut offiziellen Angaben wurden 2006 rund 61 Millionen Menschen mit Röntgen-Fluorographie auf Tuberkulose untersucht (43% der Bevölkerung) (Skachkova and Dergachiev, 2007). Der Anteil der Tuberkulosefälle, die durch Screenings identifiziert wurden, liegt jedes Jahr bei über 50% aller neuen Fälle (Föderales Tuberkulose-Institut and Institut für Epidemiologie des Föderalen Gesundheitsministeriums, 2008; Skachkova und Dergachiev, 2007).

Die Praxis von Massenuntersuchungen bei Erwachsenen beruht auf der Vorstellung, dass die Tuberkulose in einem nicht-infektiösen Frühstadium identifiziert und dann effektiver behandelt werden kann (Institute of Public Health Organization and Informatics, 2007). Zudem beruft sich Russland auf das Recht der Bevölkerung auf ein reduziertes Infektionsrisiko (Kimerling, 2000; Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation and State Sanitary and Epidemiological Surveillance Committee of the Russian Federation, 1996).

Kinder bis zum 15. Lebensjahr werden laut Vorschrift einmal pro Jahr per Hauttest nach Mantoux sowie zusätzlich bei Tuberkulosekontakt getestet (Institute of Public Health Organization and Informatics, 2007; Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation and State Sanitary and Epidemiological Surveillance Committee of the Russian Federation, 1996). Russland hält auch an der BCG-Impfung bzw. an der Revakzination bei negativem Mantoux-Test fest. Modernere Testverfahren wie Interferon-gamma-basierte Tests werden in Russland nicht angewendet. 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 (Institute of Public Health Organization and Informatics, 2007; Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation and State Sanitary and Epidemiological Surveillance Committee of the Russian Federation, 1996). Personen, die zum Zeitpunkt des Screenings Symptome vorweisen, werden zusätzlich bakteriologisch untersucht (The Federal Government of Russia, 2001).

Russland plant gegenwärtig die Ausweitung der Bevölkerungsscreenings in den Regionen; neue digitale Röntgeneinheiten werden derzeit zur Verfügung gestellt (Heifets and Iseman, 2002; Perelman, 2000).

1.2.9.3 Diagnosestellung und Klassifizierung: Röntgenbefunde vs. mikrobiologische Diagnostik

Neben den Screeninguntersuchungen 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, Krankheitsphasen, Komplikationen und residualen Veränderungen der betroffenen Organe (Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 1995). Zwar war der kulturelle Erregernachweis traditionell überwiegend Bestandteil der Tuberkulosedagnostik, ein flächendeckendes und qualitätsgesichertes Labornetzwerk existiert jedoch nicht. Das Kriterium der „bakteriellen Exkretion“, also ob und wie lange ein Patient als bakteriell positiv gilt, unterscheidet sich deutlich von internationalen Standards. So bleiben u.a. Patienten mit initial positivem Erregernachweis bis zu 3 Jahre nach dem ersten negativen Test als „bakterielle Ausscheider“ registriert. Rezidivfälle gingen traditionell nicht in die Berechnung der Inzidenz mit ein (Coker und andere, 2003).

1.2.9.4 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 Antibiotika und sogenannten Immunmodulatoren, die hinsichtlich Dosis, Therapiedauer und Applikation (oral, i.v., intrabronchial) vom zu behandelnden Arzt anzupassen ist. Darüber hinaus werden häufig nicht-medikamentöse Therapieansätze verfolgt, die von Galvanisierung über Vibromassage bis hin zur Retransfusion von UV-bestrahlten Leukozyten reichen (Mawer und andere, 2001). Etwa 5-10% aller russischen Tuberkulosepatienten werden chirurgisch behandelt (Föderales Tuberku-

lose-Institut and Institut für Epidemiologie des Föderalen Gesundheitsministeriums, 2008).

Die Behandlung geschieht traditionell im stationären Bereich und dauert im Schnitt deutlich länger. Wiederholte Einweisungen und multiple Nachuntersuchungen sind üblich (Atun und andere, 2005a; Atun und andere, 2006; Floyd und andere, 2006).

1.2.9.5 Hohe Prävalenz multiresistenter Erreger

Russland und die übrigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion verzeichnen die weltweit höchsten Raten multiresistenter Tuberkulose.

In den letzten Jahren wurden in einzelnen Regionen Russlands variabel hohe MDR-Raten zwischen 3 und 23% der neuen Fälle (Balabanova und andere, 2006; Kherosheva und andere, 2003; Migliori und andere, 2002; Ruddy und andere, 2005; Spradling und andere, 2002; World Health Organization, 2008a) bzw. bis zu 55% der zuvor behandelten Fälle festgestellt. Besonders hoch ist der MDR-Anteil in Gefängnissen (Bonnet und andere, 2005; Kimerling und andere, 1999; Portaels, Rigouts und Bastian, 1999).

Bisher liegen jedoch landesweit nur unzureichende Daten für eine epidemiologische Erhebung vor. Lediglich 20% der Tuberkulosefälle wurden 2007 auf Resistenzen getestet (Tab. 1). Die WHO schätzt die Prävalenz der MDR-Tuberkulose in Russland für das Jahr 2006 unabhängig vom Behandlungsstatus auf 19,4% (95% CI: 17,1 – 24,6%, World Health Organization, 2008a). Vergleichbare MDR-Prävalenzraten finden sich auch in den übrigen Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion (Abb. 5).

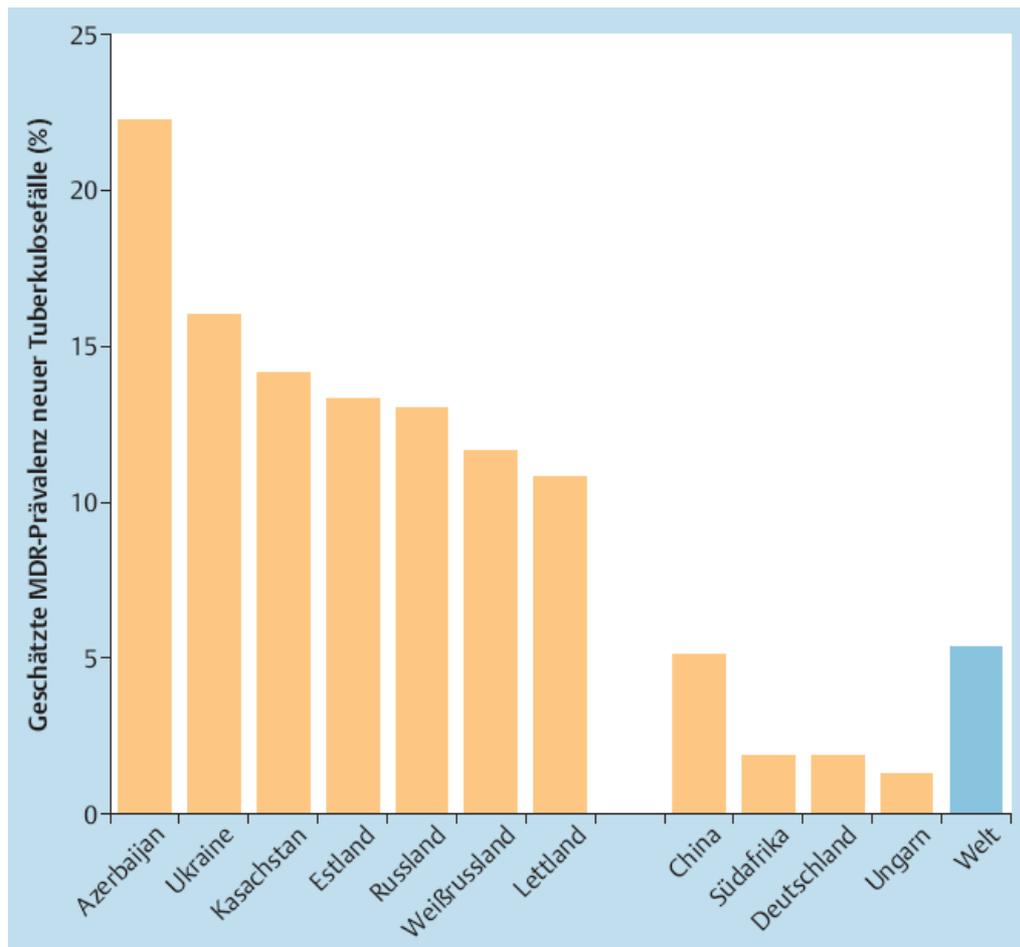


Abb. 5, Geschätzte MDR-Prävalenz (% neue, nicht zuvor behandelte Fälle) einiger Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion sowie Chinas, Südafrikas, Deutschlands und Ungarns (Quelle: WHO, RKI)

Darüber hinaus liegen in jüngster Zeit erste Berichte über XDR-Tuberkulosefälle 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 der Erkrankung (Keshavjee und andere, 2008a).

Als Risikofaktoren einer multiresistenten Tuberkulose in Russland wurden beschrieben: gegenwärtiger Gefängnisarrest (Balabanova und andere, 2006; Ruddy und andere, 2005; Spradling und andere, 2002), Infektionen mit dem Beijing-Stamm (Drobniewski und andere, 2005a; Ignatova und andere, 2006; Toun-gousova, Bjune und Caugant, 2006), Alkoholmissbrauch (Fleming und andere, 2006), Hospitalisierung zu Beginn oder während der Behandlung (Gelmanova und andere, 2007) sowie Rückfall und Therapieversagen (Balabanova und andere, 2006). Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen sozialer Armut als Barriere

einer erfolgreichen Behandlung und der Entstehung von Multiresistenzen diskutiert (Keshavjee und andere, 2008b).

1.2.9.6 Ineffiziente Finanzierungssysteme für Tuberkulosebehandlung und -kontrolle

Tuberkulosekontrolle in Russland ist um ein Vielfaches teurer als in anderen *High Burden Countries*. Ursachen hierfür sind die Instandhaltung des Krankenhausnetzwerks, hohe Personalkosten (World Health Organization, 2005) sowie die Praxis langfristiger stationärer Behandlungen mit multiplen Nachuntersuchungen, selbst von initial sputumnegativen Patienten (Atun und andere, 2006).

Das Ausmaß der stationären Tuberkulosebehandlung (Verweildauer, Einweisungen) in den Regionen richtet sich dabei eher nach der Bettenkapazität als nach dem tatsächlichen medizinischen Bedarf (Marx und andere, 2007).

Grund hierfür sind simple *Per-Capita-* und *Fee-for-Service-*Finanzierungssysteme, die Anreize für die Krankenhäuser schaffen, Betten zu füllen und Patienten langfristig zu behandeln bzw. wiederholt einzuweisen (Atun und andere, 2005c). Dabei richten sich Einweisungen und Behandlungsdauer auch nach sozialen Maßstäben, da Tuberkulosekrankenhäuser besonders in den kalten Monaten das Fehlen von sozialen Sicherungssystemen kompensieren (Atun und andere, 2005b; Atun und andere, 2005c). Trotz deutlicher Überkapazitäten (Floyd und andere, 2006a) sind die Einrichtungen hinsichtlich der Bettenbelegung jedes Jahr nahezu vollständig ausgelastet (Marx und andere, 2007).

Hohe Kosten entstehen weiterhin durch die Identifizierung von Patienten im Rahmen der Massenscreenings (World Health Organization, 2005) sowie zunehmend durch die Behandlung multiresistenter Patienten.

2. Public-Health-Relevanz der Fragestellung

2.1 Public-Health-Relevanz des infektionsepidemiologischen russisch-deutschen Kooperationsprojektes

2.1.1 Einschätzung und Strategie der WHO

Die 59. World Health Assembly betont in ihrem Abschlussdokument vom 27. Mai 2006 unter anderem:

„The Fifty-Ninth World Health Assembly [...] urges the member states to make global health and medicines a priority sector, to take determined action to emphasize priorities in research and development addressed to the needs of patients, especially those in resource-poor settings, and to harness collaborative research and development initiatives involving disease-endemic countries.”

Im selben Dokument wird der Generaldirektor der WHO aufgefordert, “to continue to issue public-health-based research and development reports, identifying from a public health perspective, gaps and needs related to pharmaceuticals, and to report on them periodically [...]” (59th WHA, WHA 59.24, (World Health Assembly, 2006))

Diese beiden Punkte enthalten den klaren Auftrag zu einer internationalen wissenschaftlichen Kooperation bei der Bekämpfung (armutsassoziierter) Infektionskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung public-health-relevanter Ansätze. Dies wurde bereits in der Ottawa-Charta festgelegt (World Health Organization, 1986), erhält aber angesichts der dramatischen Zunahme der Bedeutung der Infektionskrankheiten im 21. Jahrhundert eine neue Bedeutung. Die vorliegende infektionsepidemiologische Arbeit möchte im Rahmen der deutsch-russischen Zusammenarbeit bei der Tuberkulosebekämpfung, wie sie im Koch-Metschnikow-Forum in den Bereichen Immunologie und Mikrobiologie schon seit 7 Jahren geleistet wird (s.u., Kapitel 2.2; eigene Vorarbeiten und Kapitel 3), einen Beitrag leisten im Rahmen eines gesundheitswissenschaftlichen Ansatzes.

Die Notwendigkeit der Berücksichtigung von Public-Health-Ansätzen bei den Strategien der WHO zur Tuberkulosebekämpfung hat bereits 1991 der damals neu berufene Chief Medical Officer für den Bereich Tuberkulose, Arata Kochi, dargelegt. An der Tuberkulose sterben jedes Jahr etwa 1,6 Millionen Menschen, ca. 9 Millionen erkranken neu, etwa ein Drittel der Menschheit ist mit dem Erreger, *Mycobacterium tuberculosis*, infiziert (Kochi, 2001; World Health Organization, 2008b). Der BCG-Impfstoff (Bacille Calmette Guérin), die weltweit mit Abstand

am meisten applizierte Vakzine, hat sich als wirkungslos erwiesen hinsichtlich einer Verhinderung der Übertragung der Infektion (Skeiky and Sadoff, 2006). Diese Zahlen und Fakten, die in den 90er Jahren noch dramatischer waren, veranlassten die WHO 1993 dazu, die Tuberkulose als „global emergency“ auszurufen, ein Zustand, der besondere gemeinsame Anstrengungen aller Mitgliedsländer erforderlich macht. Basierend auf den Gesundheitsressourcen teilte Kochi in seinem Artikel die Länder in vier epidemiologische Kategorien ein und wies ausdrücklich auf die Gefahr der Ausbreitung der Tuberkulose in die Industrienationen hin. Drei programmatische Defizite der WHO wurden formuliert: inadäquate Behandlungsmöglichkeiten in vielen Ländern, die häufig nicht vollständige medikamentöse Therapie und das häufige Fehlen von staatlichen Systemen zum Monitoring und zur Surveillance der Tuberkulose. Ein neues Programm der WHO sollte deshalb die Heilungsrate der behandelten Tuberkulosepatienten erhöhen, Kochi schlug in seiner Sentinel-Analyse als Ziel eine Rate von $> 85\%$ vor und als Mittel die „directly observed therapy“ (DOTS), eine Medikamentenkombination (drei oder besser vier verschiedene Medikamente) sollte als „short course“ angewendet werden. Bei konsequenter Umsetzung könnten so die Prävalenz um 50% und die Mortalität um 40% gesenkt werden. DOTS kann nur erfolgreich sein, wenn es begleitet wird von Public-Health-Maßnahmen, die folgende Rahmenbedingungen sicherstellen:

- eine systematische Überwachung der Medikamenteneinnahme,
- einen äußeren Rahmen für die Erfassung der Tuberkulosepatienten und v.a.
- begleitende Maßnahmen zur Steigerung der Akzeptanz eines Tuberkulosekontrollprogrammes in der Bevölkerung und mehr noch bei den Beschäftigten des Öffentlichen Gesundheitswesens in den einzelnen Ländern (Kochi, 2001).

Erfolge in der Behandlung einzelner Patienten sowie in der Verbesserung der Gesundheit ganzer Bevölkerungsschichten haben eine immer bessere Implementierung von DOTS zur Folge. Abb. 6 zeigt, dass in den letzten Jahren DOTS in immer mehr Ländern erfolgreich eingeführt wurde, was zu teils dramatischen Verbesserungen der lokalen Tuberkulosesituation beigetragen hat (World Health Organization, 2009a). Mittlerweile basieren auch die aktuellen Anti-Tuberkulose-

Strategien auf den Erfolgen von DOTS, etwa die StopTB-Partnership und das neue Programm der WHO (2006-2015).

In Russland ist bisher nur in wenigen Verwaltungsbezirken (Oblasts) das DOTS-Programm der WHO funktionierend eingeführt. Tomsk gehört dazu und verfügt über verlässliche Zahlen zur Fallfindung (case notification) und zum Therapieerfolg unter DOTS (s.o., (Mawer und andere, 2001)). Die meisten Regionen der Russischen Föderation unterliegen hingegen faktisch immer noch der Kontrolle eines staatlichen Programmes, deren Empfehlungen zur Tuberkulosetherapie aus der Zeit vor 1991 stammen. Die vorliegende Arbeit soll die Probleme bei der Tuberkulosekontrolle sowie bei der Einführung von DOTS in der Beispielregion Tuva analysieren und aus den gewonnenen epidemiologischen und sozioökonomischen Daten dieser Region Empfehlungen ableiten zur Tuberkulosekontrolle und -prävention sowie zum Monitoring und zur Surveillance der Tuberkulose unter den charakterisierten Bedingungen.

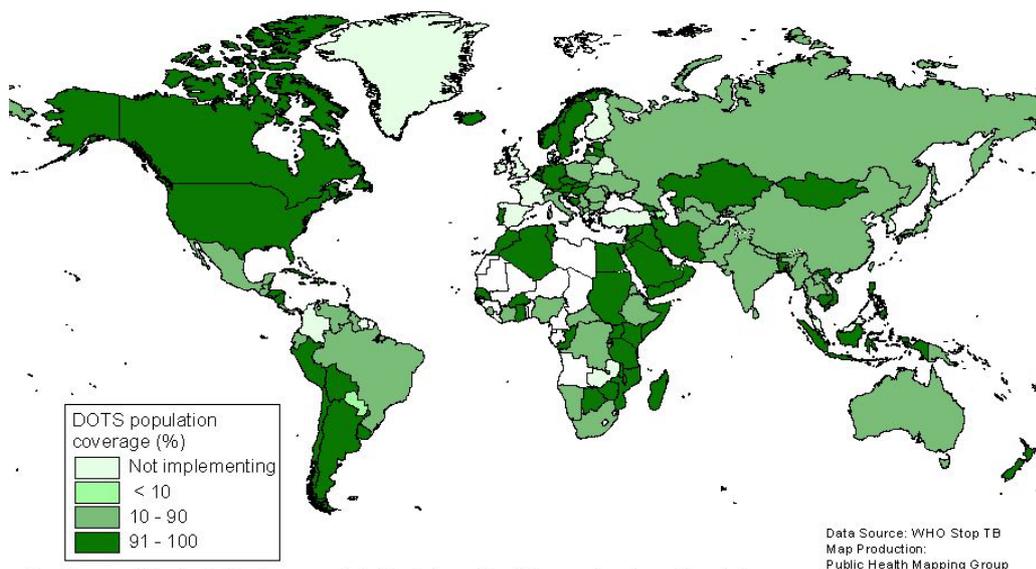


Abb. 6, Implementierung des DOTS-Programms der WHO 2003. Während einige Länder in Afrika bereits eine >90%ige Abdeckung berichten können mit guten Erfolgen hinsichtlich einer Senkung der Prävalenz und Inzidenz der Tuberkulose (World Health Organization, 2009a), vgl. (Kochi, 2001)), besteht in Asien noch Nachholbedarf. Die Russische Föderation hatte 2003 DOTS bisher nur in wenigen Oblasts (Verwaltungsbezirken) eingeführt. Heute gibt Russland offiziell eine DOTS-Abdeckung von 100% an (World Health Organization, 2009a), sodass eine Weltkarte mit der DOTS-Implementierung im Jahr 2008 keine großen Unterschiede mehr zeigen würde. Faktisch ist die Umsetzung aber immer noch unzureichend (s. Text).

2.1.2 Einschätzung der Tuberkulosesituation und Bekämpfungsstrategie in Deutschland

2.1.2.1 Zuständigkeiten

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und seine nachgeordnete Behörde, das Robert Koch-Institut (RKI), sind für die Infektionsbekämpfung in Deutschland zuständig. Die einzelnen Bundesländer haben jedoch Hoheitsrechte in Gesundheitsfragen. Deshalb beschränken sich die auf föderaler Ebene wahrgenommenen Aufgaben u.a. auf das Meldewesen und die Kontrolle der Infektionskrankheiten mit Hilfe von Sentinel-Erhebungen (Infektionsschutzgesetz, IfSG, §§ 1, 2 und 6, 7). Da Infektionskrankheiten wie SARS oder die Neue Influenzapanemie A/H1N1, aber auch die sogenannten "alten Infektionskrankheiten" wie die Tuberkulose nicht vor den Landesgrenzen haltmachen, ist eine internationale Kooperation notwendig, die Grundlagenforschung (Immunologie und Mikrobiologie) und angewandte Fragestellungen (Diagnostik, public-health-relevante Themen) zum Inhalt hat. Je nach Art der Forschung (Grundlagen, Klinik, Sozialwissenschaften) sind das BMG oder das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zuständig. Bezüglich internationaler Kooperationsprojekte ist die Zuständigkeit ebenfalls vielfältig: Wissenschaftliche Kooperationsprojekte und Projekte in der Entwicklungszusammenarbeit mit und in afrikanischen Ländern betreut federführend das Bundesministerium für Entwicklungshilfe (BMZ). Bei Kooperationsprojekten mit den Nachfolgestaaten der Sowjetunion ist das BMZ jedoch nicht zuständig. Die Kooperationsprojekte mit russischen Partnern bei der Infektionsbekämpfung werden vom BMBF gefördert und auch vom BMG betreut. Die Aktivitäten sind im Koch-Metschnikow-Forum (KMF) zusammengefasst, das im Oktober 2006 offiziell gegründet wurde und die Bemühungen in allen Bereichen (Immunologie, Mikrobiologie, Epidemiologie, Public Health) koordiniert. Im Oktober 2008 wurde zwischen dem deutschen BMG und dem russischen föderalen Gesundheitsministerium ein Aktionsprogramm Gesundheit unterzeichnet, dessen Ausgestaltung das KMF übernehmen soll und das als wesentlichen Punkt die Tuberkulosebekämpfung enthält. Das Aktionsprogramm Gesundheit soll in ein formales Gesundheitsabkommen münden, in dem die Tuberkuloseprojekte innerhalb des auch die vorliegende Arbeit umfassenden Gesamtprojektes eine zentrale Rolle spielen sollen (s.u., Kapitel 2.2.1).

2.1.2.2 Relevanz des infektionsepidemiologischen Tuberkuloseprojektes für die Situation in Deutschland

In Deutschland betrug die Inzidenz der Tuberkulose im Jahr 2007 6,1 pro 100.000 Einwohner (Robert Koch-Institut, 2009); zum Vergleich: die mittlere Inzidenz betrug in der Russischen Föderation im gleichen Jahr 110/100.000; vgl. Tab. 1). Viele Fälle in Deutschland haben einen Migrationshintergrund, die meisten stammen aus Osteuropa. Deshalb ist die Rate an multiresistenten Erregern auch besonders hoch (Robert Koch-Institut, 2009). Eine wirkungsvolle Maßnahme der Bekämpfung der Tuberkulose in Deutschland sowie der Senkung der MDR-Rate ist die Bekämpfung vor Ort. So hat das Bundesministerium des Inneren (BMI) ein Projekt unterstützt, in dem die GTZ Tuberkuloselabore in Sibirien gebaut hat. Ziel war die Senkung der Tuberkulosefälle unter den Spätaussiedlern. Im Rahmen der Aktivitäten des KMF wurden 2007 die Labore evaluiert, um den aktuellen Investitionsbedarf für eine sinnvolle Fortsetzung der Arbeiten zu ermitteln. Nachhaltiger als die punktuelle Förderung der Qualitätsstandards in der Diagnostik ist die Verbesserung der Gesundheitsvorsorge in den am stärksten betroffenen Regionen. Deshalb soll die vorliegende Arbeit hier die infektionsepidemiologischen und gesundheitswissenschaftlichen Grundlagen liefern.

2.1.3 Ein infektionsepidemiologisches Projekt der Tuberkulosebekämpfung – medizinische und sozialwissenschaftliche Aspekte

2.1.3.1 Medizinische und sozialwissenschaftliche Aspekte der Gesundheitswissenschaften

Der medizinische Ansatz geht von der Heilung des Individuums aus, Public Health hat als Ziel die Gesundheit einer Population im Auge. Beides strikt voneinander zu trennen, ist problematisch. Ohne sozialwissenschaftlichen Input fällt es schwer, das Entstehen von Krankheiten zu verstehen und ihre adäquate Therapie zu planen. Ohne medizinisches Hintergrundwissen bewegen sich sozialwissenschaftliche Ansätze zur Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung oftmals im luftleeren Raum. Public Health nimmt hier keine Zwischenstellung ein, sondern stellt das eigentliche wissenschaftliche Fach dar, unter das beide Ansätze subsummiert werden können. Dass es in Deutschland erst so spät etabliert worden ist, ist schwer zu verstehen (Hurrelmann, 2000). Das Problem der Tuberkulose-

kontrolle vereint beide Aspekte: Die Tuberkulose ist eine Erkrankung des Individuums und gleichzeitig eine Erkrankung der Gesellschaft. Die Tuberkuloseerkrankung eines Individuums kann die Erkrankung eines jeden werden, wird der Erreger doch über die Luft von Person zu Person übertragen (s. Kapitel 3). Deshalb handelt es sich bei der Tuberkulose um eine dauerhafte Herausforderung für die Regierungen der betroffenen Länder (wie von der WHA erneut festgestellt wurde, vgl. 60th WHA, WHA 60.19, (World Health Assembly, 2007)). Politische Entscheidungsträger tragen die Verantwortung für die Gesundheit ihrer Bevölkerung. Da die Tuberkulose zuallererst die ökonomischen Grundlagen eines Landes gefährdet (betroffen sind besonders Altersgruppen von 15 bis 45 Jahren; vgl. (World Health Organization, 2009a)), ist der sozioökonomische Schaden dieser Infektionskrankheit zuweilen so groß, dass er die wirtschaftliche Grundlage ganzer Weltregionen bedroht. Die Implementierung des DOTS-Programmes der WHO stellt deshalb auch eine politische Entscheidung dar, die auf gesundheitswissenschaftlichen Erkenntnissen und empfohlenen Public-Health-Maßnahmen basiert.

2.1.3.2 Biophysische, psychische, soziale und lebensgeschichtliche Aspekte

In der vorliegenden Arbeit wurde die Epidemiologie der Tuberkulose anhand einer Beispielregion untersucht. Neben mikrobiologisch-diagnostischen Daten und Daten zu Erkrankung, ihrem Verlauf und der Therapie (biophysische Aspekte) wurden in der prospektiven Studie auch Daten zur Übertragung, zum sozialen und beruflichen Umfeld erhoben. Die Aspekte der psychischen und lebensgeschichtlichen Momente hinsichtlich der Tuberkuloseerkrankung konnten im Rahmen der geplanten Studie zunächst nicht behandelt werden, stellen aber einen Aspekt dar, der in der weiteren Zusammenarbeit zwischen deutschen und russischen Stellen der Tuberkuloseüberwachung im öffentlichen Gesundheitswesen Beachtung finden sollte. Erstes Ziel der prospektiven epidemiologischen Studie im Rahmen der vorliegenden Arbeit war die Aufklärung der sozialen Rahmenbedingungen, die im Fragebogen erhoben wurden. Die gewonnenen Daten sollen zusammen mit weiteren Verhandlungen mit den zuständigen Stellen in den russischen Oblasts und in der Zentrale in Moskau den Weg ebnen für weitergehende sozialmedizinische Studien zu Lebensumständen und psychischen Bedingungen, die eine Tuberkulo-

seerkrankung begünstigen (s.u. Kapitel 2.2). Insofern ist die vorliegende Arbeit als Pilotprojekt zu verstehen.

2.1.3.3 Qualitative und quantitative Forschungsansätze

In der infektionsepidemiologischen Tuberkulosestudie in Russland wurden sowohl quantitative als auch qualitative Daten erhoben. Ausgangspunkt für die qualitative Interpretation des Meldewesens der Tuberkulose in Russland war neben der Analyse der Vorschriften und der Zahlen auf föderaler Ebene die Analyse der quantitativen Erhebung der Tuberkuloseepidemiologie in der Zielregion Tuva. Eine Fragestellung, die nur quantitative oder nur qualitative Lösungsansätze erfordert, wäre in diesem Zusammenhang schwer vorstellbar. Wenn der Schwerpunkt auf quantitativen Analysen liegt, muss gleichzeitig auch eine qualitative Interpretation der Daten erfolgen. Bei einem qualitativ angelegten gesundheitswissenschaftlichen Projekt spielen quantitative Analysen zumeist in der Hypothesengenerierung eine Rolle. So wurde im infektionsepidemiologischen Ansatz zunächst ein quantitativer Ansatz verfolgt (prospektive Studie, epidemiologische Datenauswertung der letzten Jahre), da die epidemiologische Datenlage zur Tuberkulose in den Zielregionen verbesserungswürdig ist. Daran anschließend ist im Rahmen des Gesamtprojektes geplant, Empfehlungen für den öffentlichen Gesundheitsdienst zu entwickeln (in Zusammenarbeit mit den zuständigen russischen Stellen) und für die gefährdete Bevölkerung. Einige Empfehlungen basierend auf den Erkenntnissen der quantitativen Erhebung in Tuva befinden sich im Diskussteil dieser Arbeit.

2.1.3.4 Indikatoren für Krankheit und Gesundheit

Forschungsgegenstand für die vorliegende Arbeit ist die Tuberkulose. Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten retrospektiven und prospektiven Untersuchungen und Analysen beziehen sich auf Krankheitsparameter. "Gesundheit" wäre hier zunächst als Abwesenheit der Infektion und dazugehöriger aktiver Erkrankung zu sehen. Der Fragebogen für die prospektive Studie sah auch vor, die eigene Gefährdung durch die Tuberkulose einzuschätzen. Hinsichtlich der weiteren Verwendung von Gesundheitsindikatoren wird der konzeptionelle Ansatz des Fragebogens im Rahmen des Gesamtprojektes überprüft und auf der Grundlage der Ergebnisse der prospektiven Studie angepasst.

2.2 Gesundheitswissenschaftliche Vorarbeiten

2.2.1 Koch-Metschnikow-Forum als organisatorischer Rahmen für das Projekt

Die am 11. April 2005 zwischen Präsident Wladimir Putin und Bundeskanzler Gerhard Schröder abgeschlossene Vereinbarung über eine strategische Partnerschaft zwischen Deutschland und Russland eröffnete neue Perspektiven für eine bilaterale Zusammenarbeit. Im Rahmen dieser Partnerschaft arbeiten Wissenschaftler der Charité Universitätsmedizin Berlin, des Max-Planck-Instituts für Infektionsbiologie (MPI-IB) und des Bundesgesundheitsministeriums zusammen mit ihren Partnern in Russland (s.u., Kapitel 3.6) am Ausbau der Zusammenarbeit in der Tuberkuloseforschung und -bekämpfung. Im Einzelnen sollen sowohl Aspekte der Grundlagenforschung in Immunologie und Mikrobiologie (Ulrichs und andere, 2004c; Ulrichs und andere, 2005a) als auch klinisch-epidemiologische, sozioökonomische und gesundheitspolitische sowie Fragen der öffentlichen Gesundheitsfürsorge Berücksichtigung finden. Alle Einzelaktivitäten werden im Rahmen des neugegründeten deutsch-russischen „Koch-Metschnikow-Forums“ gefördert und ausgebaut. Das Koch-Metschnikow-Forum (KMF) wurde während des 6. Petersburger Dialoges am 10. Oktober 2006 in Dresden im Beisein von Bundeskanzlerin Angela Merkel und Präsident Wladimir Putin offiziell gegründet. In der Gründungsurkunde sowie in seiner Satzung wird ausdrücklich die Relevanz der wissenschaftlichen Kooperationsprojekte für die *Gesundheitsvorsorge* in beiden Ländern betont. Die Arbeiten des Koch-Metschnikow-Forums bilden eine wesentliche Grundlage für das "Aktionsprogramm Gesundheit", das 2008 zwischen den beiden Gesundheitsministerien vereinbart wurde und bei erfolgreicher Durchführung der bilateralen Projekte (zu denen auch das u.a. die vorliegende Arbeit umfassende Gesamtprojekt in Westsibirien (s. Kapitel 4.1) gehört) in ein Gesundheitsabkommen zwischen beiden Ländern münden soll.

2.2.2 Inhaltliche Vorarbeiten mit Public-Health-Relevanz

Dank einer vom Internationalen Büro des BMBF organisierten Unternehmerreise nach Tomsk konnten dort erste wissenschaftliche Kontakte zu den dort angesiedelten TB-Forschungsinstituten etabliert werden. Eine Evaluation der Situation vor Ort ergab, dass der Oblast Tomsk über eine sehr gute Datenlage hinsichtlich

der Tuberkulose verfügt, da dieser Oblast sich als erster dem DOTS-Programm der WHO angeschlossen hat (s.o. und (Atun und andere, 2005a; Kimerling und andere, 2003)). Leider wurden diese Arbeiten nicht weitergeführt. Aufgrund der guten Datenlage konnten von Seiten des KMF in Kooperation mit der Staatlichen Sibirischen Medizinischen Universität (SSMU) in Tomsk bereits zwei epidemiologische Studien begonnen werden: die Risikoanalyse der Gefährdung von Krankenhauspersonal auf Tuberkulosestationen sowie die Aufklärung von Übertragungswegen der Kindertuberkulose. Beide Studien wurden bereits 2006 begonnen und werden vom BMBF gefördert. Eine Anbahnungsreise in die Autonome Republik Tuva und die sich daran anschließende Korrespondenz ermöglichten eine erste Einschätzung bezüglich Kooperationsfähigkeit der Partner in Tuva und der epidemiologischen Situation daselbst.

Die vorliegende Arbeit wurde dankenswerterweise durch eine Anschubfinanzierung durch das BMBF im Rahmen des Koch-Metschnikow-Forums für die Jahre 2006 und 2007 sowie durch eine finanzielle Unterstützung der DFG gefördert. Auf der Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist darüber hinaus geplant, bei der Europäischen Union finanzielle Mittel für eine Behördenpartnerschaft zwischen Bundesgesundheitsministerium und russischem Gesundheitsministerium zu beantragen. Diese Partnerschaft soll die systematische Verbesserung des Surveillance-Systems und der mikrobiologischen Diagnostik von Infektionskrankheiten in Russland im Allgemeinen zum Ziel haben. Die vorliegende Arbeit liefert hierzu Daten hinsichtlich einer aktuellen Einschätzung der Tuberkulosesituation am Beispiel der sehr stark von der Tuberkulose betroffenen Autonomen Republik Tuva.

2.3 Public-health-relevante erwartbare Ergebnisse des Gesamtprojektes

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Rahmen des Gesamtprojektes umfassen neben einer Bestandsaufnahme der Zahlen zur Tuberkulosesituation in der Autonomen Republik Tuva und der gegenwärtigen Praxis der epidemiologischen Datenerhebung in dieser Beispielregion, des Meldewesens und der Surveillance eine Übersicht zur Prävalenz und Inzidenz sowie zu Risikofaktoren und Übertragungswegen der Tuberkulose durch eine prospektive Studie. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die epidemiologischen Arbeiten zur Tuberkulose in einer besonders stark betroffenen Region wie Tuva eine gute Basis liefern für die geplante

weiterführende Studie (vgl. Kapitel 4.1, Ziele des Gesamtprojektes) sowie für eine breitere deutsch-russische Zusammenarbeit in allen Public-Health-Fragen.

Die erwarteten verlässlichen Daten aus der prospektiven Studie sollen sowohl über die Verbreitung der Tuberkulose als auch über ihre Übertragungswege Aufschluss geben und damit die Grundlage schaffen für Empfehlungen zur Verbesserung der Prävention, der Diagnostik und der Therapie/Überwachung. Darüber hinaus soll die Surveillance verbessert werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die infektionsepidemiologische Arbeit zur Tuberkulose in Russland durch folgende Aspekte direkte oder indirekte Relevanz hat für das Gebiet der Public Health:

- Schaffung der epidemiologischen Datengrundlage für weiterführende Untersuchungen (quantitativer Ansatz, qualitative Analyse und folgende qualitative Fragestellungen);
- Erfüllung der WHO-Forderung nach internationalen Kooperationsprojekten zur Infektionsbekämpfung aus der Perspektive der Public Health (59th WHA59.24; (World Health Assembly, 2006));
- Indirekter Schutz der deutschen Bevölkerung vor Weiterverbreitung multi-resistenter Tuberkuloseerreger; Klärung der Zuständigkeit für Tuberkuloseprojekte mit osteuropäischen Partnern;
- Einbeziehung biophysischer und sozialmedizinischer Aspekte in den Studienaufbau (vgl. Fragebogen, Kapitel 5.3.4.2, und prospektive Studie, Kapitel 6.3.3);
- Ableitung von Empfehlungen für klassische Werkzeuge der Infektionsepidemiologie und der Gesundheitsvorsorge durch Infektionskontrolle: Meldewesen, Surveillance, Empfehlungen zur Prävention und für weitere Studien, die zur Aufklärung der Übertragungswege beitragen und sozialwissenschaftliche Fragestellungen beinhalten.

3. Mikrobiologischer und immunologischer Hintergrund

3.1 Vorbemerkung

Tuberkulose ist die bakterielle Infektionskrankheit mit den meisten Erkrankungs- und Todesfällen weltweit und stellt nicht nur in Ländern der Dritten Welt zusammen mit der HIV-Infektion, sondern zunehmend auch in weiten Teilen Europas ein ernstes sozioökonomisches Problem dar. Am Beispiel Russlands soll diese Problematik in der vorliegenden Arbeit aufgezeigt werden. Weltweit sind rund 20 Millionen Menschen an aktiver Lungentuberkulose erkrankt, und jährlich kommen etwa 9 Millionen Neuerkrankungen hinzu. Jedes Jahr sterben über 1,6 Millionen Menschen an den Folgen der Tuberkulose, davon ca. eine halbe Millionen nach einer Koinfektion mit *M. tuberculosis* und HIV (World Health Organization, 2009a). Wie oben beschrieben, stellt auch der Anstieg von multiresistenten Stämmen von *M. tuberculosis* ein zunehmendes Problem dar, außerdem nimmt die Zahl der Resistenzen pro klinischem Isolat dramatisch zu: Neben multiresistenten Stämmen (multidrug-resistant, MDR, Resistenz gegen First-line-drugs) werden zunehmend XDR-Stämme isoliert (extensively multidrug resistant strains, Resistenzen gegen First- und einige Second-line-drugs). Mit der Erweiterung der Europäischen Union am 1. Mai 2004 ist dieses Problem der Nachfolgestaaten der Sowjetunion ins Blickfeld der westlichen Nachbarstaaten geraten (Coker, Atun, and McKee, 2004c). 2005 erklärte die WHO die Tuberkulose in der WHO-Euro-Region zum regionalen Gesundheitsnotfall, da die Zahlen und Resistenzen stark ansteigen. Im Oktober 2007 tagte in Berlin ein Ministerforum der Gesundheitsminister aus den 53 Ländern der WHO-Euro-Region, die von Portugal bis ans östliche Ende Asiens reicht und auch Zentralasien einschließt. Ziel war eine Bewusstmachung des Tuberkuloseproblems in der Region. Die vom Ministerforum verabschiedete Berlin Declaration (World Health Organization, 2009c) fordert neben einem verstärkten Engagement im Bereich Public Health der Tuberkulosebekämpfung auch mehr Forschung zur Verbesserung der Diagnostik, Therapie und für einen neuen Impfstoff. Grundlage für alle Forschungsbemühungen auch im Bereich Public Health ist das Verständnis der Interaktion zwischen Erreger und Wirtsimmunsystem. Das folgende Kapitel soll aus mikrobiologischer und immunologischer Sicht erklären, warum die Tuberkulose heute immer noch ein globales

Gesundheitsproblem ist, und damit die für die vorliegende Arbeit notwendigen Hintergrundinformationen liefern.

3.2 Primärinfektion und Immunantwort

M. tuberculosis wird durch Tröpfchen von Mensch zu Mensch übertragen. In den meisten Fällen werden diese Tröpfchen bereits in den Bronchien oder Alveolen eliminiert bzw. mechanisch durch Zilienbewegung aus dem Bronchialsystem zum Rachen hin entfernt. Die Wahrscheinlichkeit einer bleibenden Infektion hängt stark von Umweltfaktoren, Häufigkeit und Dauer der Exposition sowie Konzentration und Größe der erregerehaltigen Tröpfchen ab. Von allen Infizierten können 90% den Tuberkuloseausbruch durch die eigene Immunantwort verhindern, so dass sie klinisch inapparent bleiben und ein Leben lang von der Infektion nichts bemerken. Die lungenständigen Alveolarmakrophagen stellen die erste Verteidigungslinie gegen *M. tuberculosis* dar. Sie phagozytieren die eingedrungenen Mykobakterien, können sie aber intrazellulär nicht abtöten. Weitere mononukleäre Phagozyten und dendritische Zellen (DC), die chemotaktisch an den Ort der Infektion gerufen werden, sind auch nicht in der Lage, die Erreger vollständig zu eliminieren. Die Phagozytose durch diese professionellen antigenpräsentierenden Zellen (APC) wird über verschiedene Oberflächenrezeptoren vermittelt, wobei der Eintrittsweg entscheidend für die spätere intrazelluläre Abtötung der Mykobakterien werden kann. Bei der Phagozytose spielen besonders mustererkennende Rezeptoren eine wichtige Rolle. Mindestens drei Vertreter der Toll-like Rezeptoren (TLR) sind an dem Wechselspiel zwischen Makrophagen und Mykobakterien beteiligt. TLR-2 und -4 erkennen Zellwandbestandteile, z.B. Lipoarabinomannan (LAM) und verschiedene Lipoproteine. TLR-9 interagiert mit CpG (Cytosin-Guanin-Dinukleotiden) der mykobakteriellen DNA. Weitere Rezeptoren auf den Makrophagen erkennen Wirtsmoleküle, die zuvor an die Oberfläche der Mykobakterien gebunden haben: Surfactant, Komplement und Antikörper (besonders IgG). Die Wahl des Rezeptors für die Phagozytose beeinflusst die nachfolgende intrazelluläre Aktivierung: Fc-rezeptorvermittelte Aufnahme von IgG-opsonisierten Mykobakterien aktiviert die antimikrobiellen Abwehrsysteme der Makrophagen (Armstrong and Hart, 1975); die Aufnahme über Komplementrezeptor 3 (CR3) aktiviert hingegen keine Effektormechanismen, sondern ermög-

licht ein Einschleichen der Erreger in die Wirtszelle, ohne sie zu aktivieren (Le, V, Cols, and Maridonneau-Parini, 2000). Die Blockierung in der Reifung mykobakterienhaltiger Phagosomen in einem frühen Stadium stellt einen wesentlichen Überlebensmechanismus von *M. tuberculosis* dar. Wenn eine intrazelluläre Abtötung schon nicht gelingt, dann sollen die infizierten Makrophagen wenigstens die intrazellulären Mykobakterien an einer weiteren Ausbreitung im Wirtsorganismus hindern. Sie präsentieren mykobakterielle Antigene an spezifische T-Zellen und leiten so eine adaptive Immunantwort ein. Darüber hinaus sezernieren sie Zytokine (besonders Interleukin (IL-) 12 und IL-18), die eine schützende Helfer-T-Zellantwort (T_H1) initiieren, sowie die kostimulatorischen Moleküle CD40 und CD80/86 und fördern die Aktivierung einer spezifischen Immunantwort (Kaufmann, 2001) durch Rekrutierung konventioneller und nicht-konventioneller T-Zellen (Flynn, 2004; Ulrichs, 2008).

3.3 Lokale Immunantwort im tuberkulösen Granulom

Makrophagen, Epitheloidzellen, vielkernige Langhanssche Riesenzellen und Lymphozyten bilden zusammen das tuberkulöse Granulom, indem sie konzentrische Zellinfiltrate um einen zentralen Nekroseherd bilden (Boros, 1978; Ulrichs und andere, 2004b). Diese Struktur und besonders die zelluläre Infiltration haben die Aufgabe, *M. tuberculosis* am Ort der Primärinfektion zu isolieren und eine Ausbreitung im Wirtsorganismus zu verhindern. Deshalb ist auch die Immunantwort gegen *M. tuberculosis* auf diesen Ort der Eindämmung konzentriert, und die Verhinderung eines Krankheitsausbruchs hängt maßgeblich vom Erfolg der lokalen Immunantwort im Tuberkulosegranulom ab.

Die Entwicklung des Granuloms wird durch das Zusammenspiel von Chemokinen und Zytokinen organisiert, die von lokalen Gewebezellen oder infiltrierten Leukozyten sezerniert werden. Dabei übernehmen Granulozyten und später Makrophagen die primäre Phagozytose. Es ist unklar, ob diese erste Verteidigungslinie des angeborenen Immunsystems später das nekrotische Material im Granulomzentrum bildet (Ulrichs und andere, 2004a). Im weiteren Verlauf werden beide Zelltypen von den Lymphozyten als dominierende Zellpopulation abgelöst. Ein koordiniertes Zusammenspiel der Zellen ist für die Aufrechterhaltung des produktiven Granuloms und damit für eine langfristige Eindämmung der Mykobakterien auf den Ort der Primärinfektion wichtig. Sie wird gewährleistet durch die Ausbildung von

follikelähnlichen aktiven Zentren rund um die granulomatöse Läsion, deren Struktur deutlich an die Architektur eines sekundären lymphatischen Organes erinnert (Ulrichs and Kaufmann, 2003). Durch permanente Aktivierung gewährleistet die Immunantwort ein dynamisches Gleichgewicht zwischen dem Erreger und dem Wirtssystem (Ulrichs und andere, 2005b). Die Eindämmung muss äußerst effektiv zu sein, wenn man bedenkt, dass 9 von 10 Infektionen mit *M. tuberculosis* nicht in eine aktive Tuberkulose münden (Flynn, 2004).

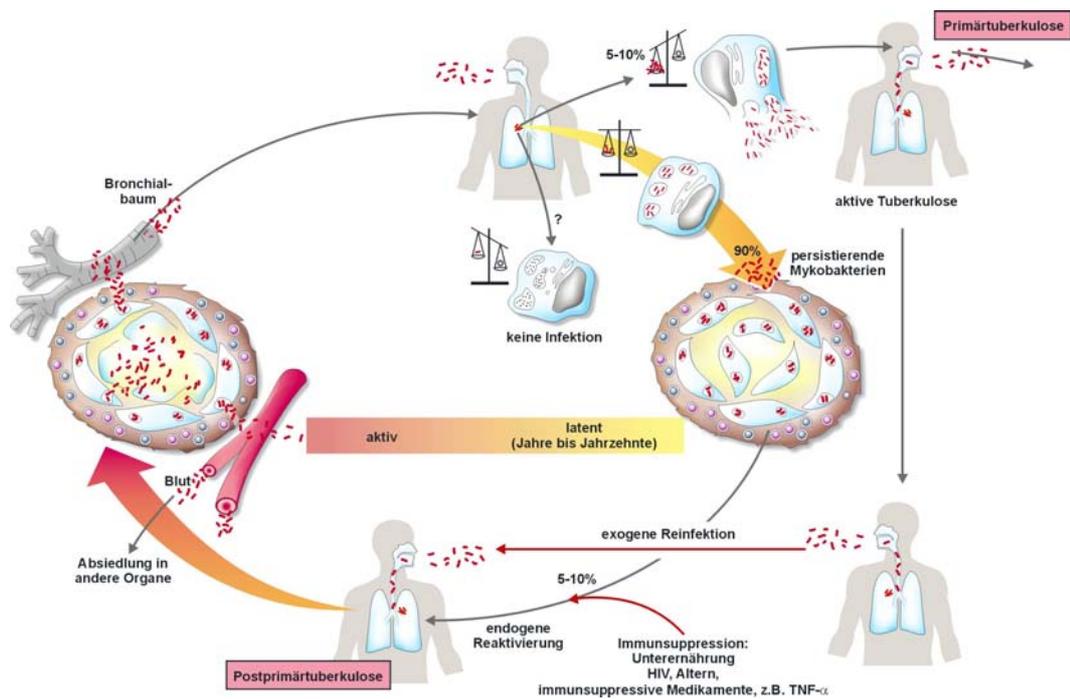


Abb. 7, Interaktion von *M. tuberculosis* mit dem menschlichen Immunsystem

(adaptiert aus: Ulrichs, T., Kaufmann, S.H.E., Immunologie der Tuberkulose und neue Impfstoffansätze. 2005; Monatsschrift Kinderheilkunde, Springer, Band 154, Nr. 2, S. 133-141) Aufnahme in die Lunge über Tröpfcheninfektion, Ausbildung eines Gleichgewichts oder Primärtuberkulose; Übergang in den Zustand der Latenz mit persistierenden Mykobakterien in einem produktiven Granulom; exogene Reinfektion oder endogene Reaktivierung über eine Schwächung der zellulären Immunantwort führen zur aktiven (Postprimär-)Tuberkulose. Abgehustete *M. tuberculosis* können weitere Menschen infizieren.

3.4 Latenz

Ein wichtiger Aspekt der Immunantwort gegen *M. tuberculosis* ist die Suche nach Korrelaten des Schutzes. Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung, also etwa 2 Milliarden Menschen, ist mit *M. tuberculosis* infiziert. Neunzig Prozent davon bleiben latent infiziert, ohne jemals eine aktive Tuberkulose zu entwickeln. Unter Latenz werden bei Tuberkulose die Abwesenheit klinischer Symptome und von radiologisch nachweisbaren Lungenläsionen bei gleichzeitig vorliegender Infektion mit *M. tuberculosis* verstanden, die über den Tuberkulintest bzw. interferon-gamma-basierte Tests nachgewiesen wird (s.u.). Der Erreger persistiert in Anwesenheit eines funktionierenden Immunsystems und überlebt intrazellulär in professionellen APC und granulomatösen Läsionen. Mehrere Studien haben sich intensiv mit dem Zustand von *M. tuberculosis* während der Latenz beschäftigt und insbesondere das Genexpressionsprofil sowie die enzymatische Ausstattung untersucht, die für die Anpassung an die besonderen Umgebungsbedingungen - langfristiges Überleben im Granulom in Gegenwart eines aktiven Immunsystems – notwendig sind. Die vollständige Entschlüsselung des Genoms von *M. tuberculosis* durch Cole et al. im Jahre 1998 hat die Grundlagen für diese Untersuchungen geliefert (Cole und andere, 1998b). So konnte gezeigt werden, dass alternative Stoffwechselwege, z.B. der Isocitrat-Lyase-Shunt des Zitratzyklus, es *M. tuberculosis* erlauben, im Inneren des Granuloms reichlich vorkommende Lipide ohne großen Sauerstoffverbrauch zu metabolisieren und für die Gluconeogenese zu nutzen. Weiterhin wurden die generelle Anpassung des Erregers an eine erniedrigte Sauerstoffspannung (Glickman, Cox, and Jacobs, Jr., 2000) und die Anschaltung von Genen, die für die Reaktion des Erregers auf Stress wichtig sind, wie z.B. Sigmafaktoren (Ando und andere, 2003) und PGRS-Gene (Ramakrishnan, Federspiel, and Falkow, 2000), aufgeklärt. Alle diese Arbeiten charakterisieren die Erregerseite während der Persistenz recht gut. Das Phänomen der (klinischen) Latenz ist hingegen kaum untersucht. Ein Vergleich zwischen non-progredienten (latent infizierten) Tuberkulom-Patienten und Patienten mit aktiver Lungentuberkulose ergab, dass bei ersteren die Immunantwort wohlgeordnet und auch in peripheren Arealen der infizierten Lunge dauernd aktiv abläuft, während dieser Zustand bei letzteren verloren zu gehen scheint (Kaplan und andere, 2003; Ulrichs und andere, 2005c).

Der Tuberkulin-Hauttest (PPD-Test) kann nicht zwischen latenter und aktiver Tuberkulose unterscheiden. Er wird zur Diagnose der Tuberkuloseinfektion benutzt und basiert auf einer Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (delayed type hypersensitivity, DTH) in der Haut gegen intradermal eingebrachte mykobakterielle Antigene (purified protein derivative, PPD). Diese Reaktion wird durch einwandernde spezifische T-Zellen hervorgerufen. Ein positiver PPD-Test zeigt eine Immunität gegenüber mykobakteriellen Antigenen an. Diese kann einmal durch latente oder aktive TB hervorgerufen werden, aber auch durch eine BCG-Impfung oder durch Kontakt mit Umweltmykobakterien (mycobacteria other than TB, MOTT). Im Falle einer Miliartuberkulose oder einer Landouzy-Sepsis kann der PPD-Test negativ werden und deshalb für die Verlaufskontrolle herangezogen werden.

Untersuchungen zur Reaktivität spezifischer T-Zellen aus dem peripheren Blut *in vitro* können Hinweise geben zur Unterscheidung zwischen Tuberkulosepatienten, infizierten aber gesunden Individuen und naiven Kontrollpersonen. Dabei könnten die T-Zell-Reaktivitäten gegenüber Lipid- und Glykolipidantigenen aus der Zellwand von *M. tuberculosis* sowie gegenüber den für *M. tuberculosis* spezifischen sezernierten Proteinantigenen wie ESAT-6 (s.u., Kapitel 3.6) von besonderem Wert sein. Neuere Tests basieren auf der IFN- γ -Produktion von T-Zellen, die spezifisch sind für differentiell exprimierte Proteine wie ESAT-6 oder CFP-10 (culture filtrate protein, Übersicht in (Pai, Riley, and Colford, Jr., 2004)).

3.5 Persistenz, endogene Reaktivierung und exogene Reinfektion

Wie in den Abschnitten 3.3 und 3.4 beschrieben, ist die Immunantwort in den allermeisten Fällen durchaus in der Lage, die Erreger in Schach zu halten, d.h. den Ausbruch einer aktiven Tuberkulose erfolgreich zu verhindern. *M. tuberculosis* reagiert auf diese effiziente Immunantwort mit einer Veränderung seines Aktivitätszustands. Die Stoffwechselaktivität und die Replikationsrate werden stark gedrosselt: der Erreger befindet sich im Zustand der Dormanz. Klinisch wird die Infektion mit *M. tuberculosis* als inapparent bezeichnet, d.h. es finden sich keine diagnostischen Zeichen einer Erkrankung. Diese ist auf den primären Affekt in der Lunge reduziert, enthält aber lebende Mykobakterien: der Wirt befindet sich im Zustand der Latenz. Vom immunologischen Standpunkt aus wird dieses Phänomen eines bakteriellen Überlebens in Gegenwart einer aktiven Immunantwort

als Persistenz des Erregers bezeichnet (Definitionen in (Ulrichs and Kaufmann, 2002)).

Seit der Sequenzierung des Genoms von *M. tuberculosis* (Cole und andere, 1998a) ist es möglich, genetische Faktoren zu untersuchen, die für den Zustand der Persistenz der Mykobakterien essentiell sind. Dies bietet die Möglichkeit, Angriffspunkte für neue antituberkulotische Medikamente zu entwickeln, die nun nicht mehr nur nach ihrer Effektivität selektioniert werden, stoffwechselaktive Mykobakterien entweder abzutöten (tuberkulozid) oder im Wachstum zu hemmen (tuberkulostatisch), sondern gegen Genprodukte oder Mechanismen gerichtet sind, die für die mykobakterielle Persistenz entscheidend sind.

Eine vom klinischen und immunologischen Standpunkt zentrale Frage ist, welche Mechanismen dafür verantwortlich sind, dass *M. tuberculosis* aus der Dormanz in einen aktiven Zustand übergeht (endogene Reaktivierung), oder generell, welche Faktoren für das Ausbrechen einer aktiven Tuberkulose verantwortlich sind. Retrospektive Studien besonders aus der Zeit in Europa nach dem Zweiten Weltkrieg zeigten, dass (Postprimär-)Tuberkulosen die primäre Ursache einer endogenen Reaktivierung persistierender Mykobakterien sind (Stead, 1967). Neuere Untersuchungen in Afrika konnten jedoch mit Hilfe von Phagentypisierung und Restriktionsfragment-Längenpolymorphismen (RFLP, DNA-Fingerprinting) belegen, dass der Ausbruch einer aktiven Tuberkulose auch durch exogene Reinfektion verursacht werden kann (Van und andere, 1999). Epidemiologische Modelle belegen, dass die exogene Reinfektion für die Inzidenz der Tuberkulose in den letzten Jahren eine zunehmend wichtigere Rolle gespielt haben muss.

Die Postprimärtuberkulose scheint sowohl durch endogene Reaktivierung als auch durch exogene Reinfektion hervorgerufen zu werden; die exogene Reinfektion bei bestehender persistierender mykobakterieller Infektion beweist, dass die Aktivierung des Immunsystems selbst durch eine natürliche Infektion keinen ausreichenden Schutz vor dem Ausbruch der Erkrankung bietet. Also muss ein möglicher neuer Impfstoff das Immunsystem besser aktivieren als die natürliche Infektion mit dem Erreger selbst, um den Ausbruch der Erkrankung sicher zu verhindern.

Ob ein Infizierter im Laufe seines Lebens eine aktive Tuberkulose entwickelt, hängt von vielen Faktoren ab, die sein Immunsystem negativ beeinflussen können: Alter, Unterernährung, HIV-Infektion, immunsuppressive Medikamente

und andere Infektionen oder Erkrankungen. Darüber hinaus gibt es genetische Ursachen für eine Empfänglichkeit für oder eine Resistenz gegen Tuberkulose. Es ist zurzeit noch nicht bekannt, welchen relativen Anteil exogene und genetische Faktoren bei der Erkrankung an aktiver Tuberkulose haben und ob das Risiko zu erkranken eher genetisch determiniert oder stochastisch abläuft. Die hohen Tuberkulosezahlen in der Beispielregion der Autonomen Republik Tuva haben den Verdacht entstehen lassen, dass eine besondere genetische Empfänglichkeit der tuvinischen Ureinwohnerschaft gegenüber *M. tuberculosis* bestehen muss. Die prospektive epidemiologische Studie sollte in einem Nebenprodukt diese Fragestellung näher untersuchen.

Ein von der Bill and Melinda Gates Foundation (BMGF) gefördertes und unter Federführung des Max-Planck-Institutes für Infektionsbiologie in Berlin und der Universität Leiden angelaufenes Grand-Challenge-Projekt hat deshalb das Ziel, Korrelate der Empfänglichkeit und der Protektion bei Tuberkulose zu definieren und Biomarker zu bestimmen, die es dann ermöglichen sollen, geeignete Strategien für neue Impfstoffe zu entwickeln und neue Impfstoffkandidaten in kurzen Zeiträumen auf ihre Effektivität hin zu überprüfen.

3.6 Immunantwort und Impfstoffentwicklung

Die Effektivität des zurzeit eingesetzten Impfstoffs, *M. bovis* BCG (Bacille Calmette Guérin) wird kontrovers diskutiert. Sie reicht von 80 % in Großbritannien bis 0 % in Indien. Sicher ist, dass eine BCG-Impfung im frühen Kindesalter die gefürchteten schlimmen Verläufe einer tuberkulösen Meningitis und Miliartuberkulose verhindern kann (Fine, 1989; Ritz und andere, 2008). Die BCG-Impfung bietet jedoch keinen ausreichenden Schutz vor Lungentuberkulose im erwachsenen Patienten. Darüber hinaus hat die BCG-Impfung nicht zu einem Rückgang der weltweiten Inzidenz und Prävalenz der Tuberkulose beigetragen, obwohl sie mit mehr als 3 Milliarden Applikationen die am weitesten verbreitete Impfung überhaupt ist. Die alarmierenden Zahlen der WHO (s.o., (World Health Organization, 2008b)), die Entwicklung von MDR-Tuberkulose u.a. in Ländern der ehemaligen Sowjetunion und in China und besonders die dramatischen Zahlen der Tuberkulose- und HIV-Koinfektionen in Afrika machen die Entwicklung besserer Impfstoffe gegen Tuberkulose dringlicher denn je (Kaufmann, 2008; Kaufmann and McMichael, 2005; Reece and Kaufmann, 2008).

An einen neuen Impfstoff wird die Forderung nach einer besseren Immunität als nach natürlicher Infektion gestellt, die die Erkrankung sicher verhindert, auch bei natürlicher Prädisposition für Tuberkulose (Postexpositionsprophylaxe). Darüber hinaus ist zu fordern, dass er besser wirksam ist als der vorhandene BCG-Impfstoff. Aufgrund der beschriebenen Infektionsstrategien und der Immunantwort ist eine infektionspräventive (also die Infektion selbst verhindernde) Vakzine schwer vorstellbar.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Probleme in der Impfstoffforschung sowie die Pathogenitätsstrategien des Erregers, die eine schnelle Diagnostik und Behandlung erschweren, nahelegen, dass Public-Health-Maßnahmen eine umso wichtigere Rolle in der Gesamtstrategie der Tuberkulosekontrolle einnehmen müssen.

4. Ziele und wissenschaftliche Fragestellung

Um die im Einleitungsteil beschriebenen Probleme der Tuberkulosekontrolle in Russland näher untersuchen zu können, sollte zunächst mit epidemiologischen Methoden der Ist-Zustand in einer Beispielregion (Autonome Republik Tuva) charakterisiert werden.

Anhand der in der Beispielregion angewendeten Vorschriften zur Diagnostik, Therapie und zum Meldewesen/Surveillance sollten die Probleme des überkommenen sowjetischen Tuberkulosekontrollsystems und die Probleme bei der Einführung von DOTS charakterisiert und analysiert werden.

Mit Hilfe einer prospektiven Studie sollten schließlich die offiziellen Daten und die für Gesamtrossland festgestellte Situation der Tuberkulosekontrolle überprüft werden (vgl. (Kimerling und andere, 1999)).

Eine weitere Fragestellung des Promotionsprojektes betrifft die Formulierung von Empfehlungen zur Tuberkulosekontrolle auf der Grundlage der gewonnenen Daten.

4.1 Ziele des Gesamtprojektes

Das Promotionsprojekt ist Teil eines Gesamtprojektes zur Bekämpfung der Tuberkulose in Sibirien im Rahmen des Koch-Metschnikow-Forums, das auch ein Capacity Building vor Ort einschließt. Folgende Ziele sollen im Rahmen des Gesamtprojektes erreicht werden:

4.1.1 Analyse der Prävalenz von MDR- und XDR-Stämmen in der Region Tomsk und in der Autonomen Republik Tuva;

4.1.2 Aufklärung der Übertragungswege von MDR-TB in den Regionen, Bestimmung der Ausbreitung bestimmter Stämme/Klone;

4.1.3 Charakterisierung der Verbreitung in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen, Risikoanalyse der Übertragung und Erkrankung;

4.1.4 Implementierung der Charakterisierung von *M. tuberculosis*-Stämmen mittels Fingerprinting, Spoligotyping, VNTR und Arrays vor Ort in Tuva und ggf. in Tomsk;

4.1.5 Aufbau eines Surveillance-Systems analog dem Meldewesen in Deutschland;

4.1.6 Evaluierung und Optimierung der Umgebungsuntersuchungen (s.u.) durch die russischen Tuberkulose-Dispensaires und die staatlichen Kontrollinstitutionen sowie Entwicklung von Empfehlungen;

4.1.7 Vergleich der Verlässlichkeit der Umgebungsuntersuchungen mit klassisch-epidemiologischen Untersuchungen und mit ergänzenden molekularbiologisch-epidemiologischen Untersuchungen

4.1.8 Aufbau eines Verbundprojektes zwischen den einzelnen, an der Tuberkulose-Diagnostik, -Therapie, -Prävention und -Kontrolle beteiligten Institutionen untereinander sowie mit Partnerinstitutionen in Deutschland.

Das Gesamtprojekt wird anteilig gefördert durch Projektmittel des Internationalen Büros des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, des Bundesministeriums für Gesundheit, des Deutschen Akademischen Austauschdienstes und der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

4.2 Ziele und Fragestellung im Rahmen der Promotionsarbeit

Im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit sollten Grundlagen für das oben skizzierte Gesamtprojekt gelegt werden. Dabei sollten im Einzelnen folgende Projektziele erreicht werden:

4.2.1 retrospektive Analyse der Prävalenz und Inzidenz der Tuberkulose in Tuva und in der gesamten Russischen Föderation;

4.2.2 Charakterisierung des Ist-Zustandes des Tuberkulosekontrollsystems in den Regionen und auf Ebene der Russischen Föderation

4.2.3 prospektive Analyse der Tuberkulosesituation in der Beispielregion Tuva;

4.2.4 Empfehlungen zur Verbesserung der Tuberkulosekontrolle in Tuva

Aus den Projektzielen und auf der Grundlage der im Einleitungsteil vorgestellten Tuberkulosesituation in Russland lassen sich daher folgende Fragen für die vorliegende Arbeit formulieren.

1.) Läßt sich aus den aktuell verfügbaren Daten aus epidemiologischen Studien und Primärdaten aus Russland ein aktuelles Bild der Tuberkulosekontrolle in der Russischen Föderation erstellen?

2.) Welche Vorschriften, Regelungen und Programme zur Tuberkulosebekämpfung in Russland gibt es und wie beeinflussen diese den aktuellen Übergang vom (post-)sowjetischen zu einem WHO-empfohlenen System der Tuberkulosekontrolle?

3.) Ist die Beispielregion Tuva geeignet, die Probleme und Widerstände einer effizienten Tuberkulosekontrolle in Russland aufzuzeigen?

Lässt sich die Hypothese, die extrem hohen Tuberkulosezahlen in Tuva seien durch eine genetische Empfänglichkeit der Tuviner verursacht, bestätigen?

Können auf der Grundlage eigener erhobener Daten in Tuva und im Kontext mit den weiterhin verfügbaren Daten Empfehlungen für eine Verbesserung der Tuberkulosekontrolle in der Autonomen Republik Tuva formuliert werden, die Modellcharakter für die übrige Russische Föderation haben?

5. Material und Methoden

5.1 Allgemeine Vorbemerkungen zum methodischen Vorgehen

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer größer angelegten Studie zur Situation der Tuberkulose in Sibirien unter Berücksichtigung von Public-Health-Aspekten (s.o. Kapitel 2). Als infektionsepidemiologische Studie soll die vorliegende Arbeit hier die Grundlagen für das Verständnis der besonderen Situation der Erfassung von Tuberkulosefällen, der Diagnostik und Therapie in der Russischen Föderation liefern. Dazu wurden zunächst durch Recherche die juristischen und organisatorischen Rahmenbedingungen zusammengestellt, innerhalb derer die in der prospektiven Studie zu erhebenden Daten erfasst werden sollten. Darüber hinaus wurden retrospektiv Daten zu Inzidenzen und Prävalenzen der Tuberkulose in der Autonomen Republik Tuva als Beispielregion (s.u.) zusammengetragen. Dazu wurde ein systematischer Literaturreview zum Einsatz gebracht, aber auch die für diese Studie von den russischen Kooperationspartnern zur Verfügung gestellten Rohdaten aus der Zielregion selber ausgewertet.

In einer prospektiven (Querschnitts-)Studie wurden verschiedene Parameter der Tuberkuloseübertragung, -infektion und -erkrankung einzelner, über einen Zeitraum von drei Monaten erfasster Patienten zusammengetragen und analysiert (s. Fragebogen, Kapitel 5.3.4.2).

5.2 Infektionsepidemiologische Ansätze zur Erreichung von Public-Health-Zielen

Die Infektionsepidemiologie ist als Grundlagendisziplin dazu geeignet, Ziele und Erkenntnisse in den Gesundheitswissenschaften zu erreichen. Eine Übersicht von Detels et al. (Detels, Holland und McEwen, 2002) soll den Zielen und Methoden der vorliegenden Arbeit und der Studie zur Situation der Tuberkulose gegenübergestellt werden:

- *Beschreibung des Krankheitsspektrums:* Im vorliegenden Fall ist der alleinige Gegenstand der Untersuchungen die Tuberkulose in allen ihren Ausprägungen; etwaige Begleiterkrankungen werden nur am Rande berücksichtigt (s. Fragebogen, Kapitel 5.3.4.2).
- *Beschreibung des Krankheitsverlaufs:* Die vorliegende Arbeit beschreibt die Tuberkuloseerkrankung vom klinischen, immunologischen und epide-

miologischen Standpunkt aus und berücksichtigt dabei die besondere Situation innerhalb der Russischen Föderation.

- *Identifikation von Risiko- und protektiven Faktoren:* Ziel der Tuberkulosestudie ist die Aufklärung von Übertragungswegen und des Risikos einzelner Bevölkerungsgruppen.
- *Vorhersage von Krankheitstrends:* Durch die mikrobiologische Erfassung der klinischen Isolate und ihrer Eigenschaften (Fingerprinting, Clusteranalysen etc.) soll in der Gesamtstudie auch eine Aussage zur Verbreitung einzelner besonders virulenter Klone von *M. tuberculosis* Beijing gemacht werden sowie zur Verbreitung von multiresistenten Stämmen.
- *Erhellung von Mechanismen der Krankheitsübertragung:* Die generelle Übertragung von *M. tuberculosis* durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch wurde ausführlich in der Einleitung sowie in Kapitel 3 dargestellt. Die Erhebung von Informationen zur Tuberkuloseinfektion mit Hilfe der prospektiven Studie soll die Übertragungswege der Tuberkulose innerhalb der Bevölkerung anhand der Beispielregion Tuva aufklären. Darüber hinaus sollen durch Vergleich der mikrobiologischen Daten mit denen der Umgebungsuntersuchungen weitere Informationen zur Übertragung von *M. tuberculosis* gewonnen werden.
- *Überprüfung der Effizienz von Interventionsstrategien:* Ein wichtiges Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der Implementierung und Effektivität von DOTS (vgl. Kapitel 1.2.8) bei gleichzeitigem Verhaftetbleiben der zuständigen russischen Tuberkuloseärzte am alten System der Tuberkulosekontrolle aus Sowjetzeiten.
- *Charakterisierung des gesundheitlichen Bedarfs einer Bevölkerung:* Anhand der retrospektiv und prospektiv erhobenen Daten für ganz Russland sowie in der Beispielregion Tuva soll der Ist-Zustand der Tuberkulosekontrolle in Russland mit allen Defiziten und Besonderheiten charakterisiert werden. Anschließend sollen Empfehlungen formuliert werden für effektive, auf diesen Ist-Zustand abgestimmte Präventionsmaßnahmen und Maßnahmen für eine Verbesserung der Surveillance.
- *Evaluation von Public-Health-Programmen:* Die Ergebnisse der Studie liefern die Grundlage für eine Evaluation der Tuberkulosekontrolle in

Russland und sollen darüber hinaus die Grundlage für eine langfristige Zusammenarbeit mit den russischen Partnern bilden, die auch eine kontinuierliche externe Qualitätskontrolle des russischen Nationalen Tuberkulose-Kontrollprogramms einschließt.

5.3 Methodisches Vorgehen

Um die oben genannten Ziele (Kapitel 4) zu erreichen, wurden für die vorliegende Arbeit verschiedene Quellen genutzt:

1. eine systematische retrospektive Analyse der vorhandenen Literatur in Zusammenarbeit mit den Kooperationspartnern (dem Central Tuberculosis Research Institute in Moskau, dem Federal Tuberculosis Institute in Novosibirsk und den Kooperationspartnern in Kysyl, Autonome Republik Tuva);
2. eine Analyse der offiziellen Dokumente zur Tuberkulosekontrolle in Russland (s. Anhänge);
3. eine Auswertung der offiziellen Maßnahmen und des politischen Rahmens durch Interviews mit offiziellen Stellen der Regierung (föderales Gesundheitsministerium) und der Tuberkulosekontrolle (Tuberkuloseinstitute in Moskau als dem Ministerium nachgeordnete Behörden; das Ressourcenzentrum für Studien der Politik im Bereich von HIV/AIDS) in der Russischen Föderation;
4. eine prospektive Studie zur Tuberkulosesituation in der Autonomen Republik Tuva als Beispiel und Brennpunkt der Tuberkuloseproblematik in Russland.

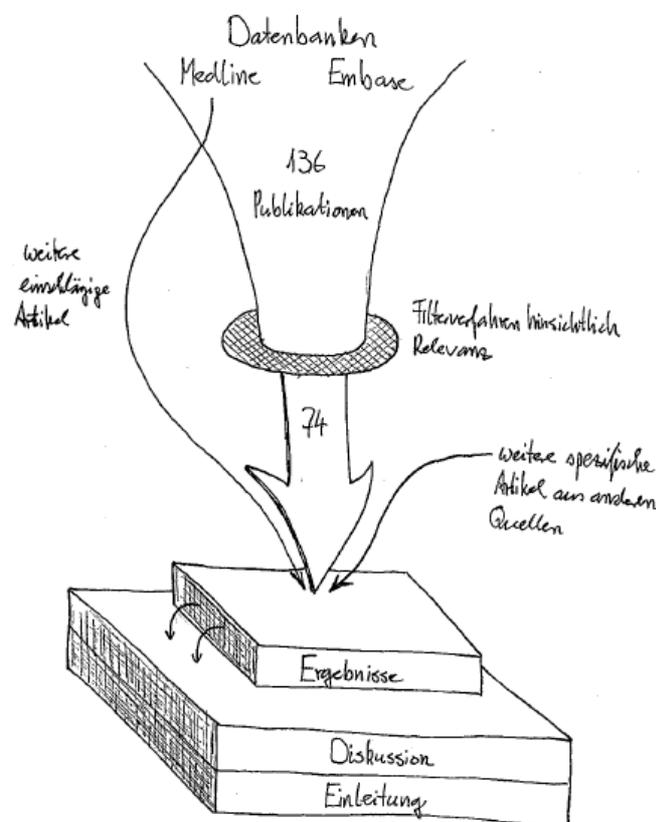
5.3.1 Retrospektive Analyse der vorhandenen Literatur

Meldedaten der WHO zur Epidemiologie der Tuberkulose für Russland für den Zeitraum 1985-2006 bildeten die Grundlage für die Analyse der Tuberkulosesituation. Sie wurden verglichen mit der Entwicklung in anderen Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion.

Um die Besonderheiten der Tuberkulosekontrolle in Russland zu untersuchen, wurde eine Analyse der englischsprachigen Literatur durchgeführt. In die Studie

eingeschlossen wurden Studien mit für Russland spezifischen Informationen über 1.) die Epidemiologie der Tuberkulose auf föderaler wie auf regionaler Ebene; 2.) Aspekte der Tuberkulosekontrolle und Surveillance und 3.) Programme zur Behandlung und Kontrolle der Tuberkulose und multiresistenten (multidrug resistant; MDR-) Tuberkulose.

Für die Literaturrecherche wurden die Fachdatenbanken MEDLINE und EMBASE genutzt. Folgende Kombination von Schlüsselbegriffen wurde gewählt: (tuberc* OR tb OR mdr* OR phthis*) AND (Russia* OR Soviet*) AND (strategy OR public health OR control OR surveillance OR dots OR program* OR risk factors OR resistance OR multidrug resistance OR MDR). Als weitere Suchkriterien wurden verwendet: Original- und Übersichtsartikel (peer-reviewed), publiziert im Zeitraum 1992-2008, in englischer und deutscher Sprache. Die Literatursuche ergab initial 136 Treffer. Die Abstracts dieser Artikel wurden in Bezug auf die Einschlusskriterien (s.o.) untersucht. 74 Artikel erfüllten die Kriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. Ihre Volltexte wurden ausgewertet (vgl. Fließdiagramm 2).



Fließdiagramm 2, Auswahl und Relevanz einschlägiger Literatur zum Thema Tuberkulose in Russland

5.3.1.1 Prävalenz und Inzidenz

Im ersten Teil der Promotionsarbeit wurde das vorhandene Datenmaterial zur Tuberkulosesituation in der gesamten Russischen Föderation, in Westsibirien und in der Autonomen Republik Tuva systematisch aufbereitet und analysiert. Dazu wurde zunächst die Zusammenarbeit mit den örtlichen Gesundheitsbehörden etabliert (die letzte einschlägige Veröffentlichung datiert aus dem Jahre 1999 und beschränkte sich auf wenige TB-Dispensaires in Tomsk-Stadt, vgl. (Kimerling und andere, 2003)). Die über die Jahre 2002-2007 gesammelten soziodemographischen und epidemiologischen Daten aus Tuva wurden freundlicherweise vom dortigen Gesundheitsministerium für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt. Bei der Auswertung wurde besonderes Gewicht auf die Vergleichbarkeit der Daten mit den an die WHO gemeldeten epidemiologischen Daten aus der gesamten Russischen Föderation gelegt.

5.3.2 Analyse der offiziellen Dokumente zur Tuberkulosekontrolle

Zusätzlich wurden nicht-systematisch Berichte, Verordnungen und Leitlinien des Gesundheitsministeriums der Russischen Föderation (Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation) zu den Themen Behandlung, Monitoring und Kontrolle, Bevölkerungsscreening und Prävention der Tuberkulose sowie Tuberkuloseberichte der WHO ausgewertet.

5.3.3 Auswertung der offiziellen Maßnahmen und des politischen Rahmens

Ergänzend zu der Analyse der offiziellen Dokumente wurden Experteninterviews mit verantwortlichen Entscheidungsträgern der Tuberkulosegesundheitsdienste auf föderaler Ebene (Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation) sowie auf regionaler Ebene (Föderales Tuberkuloseinstitut Novosibirsk, zuständig für den sibirischen Raum) und auf Ebene der Zielregion (Autonome Republik Tuva, Gesundheitsministerium und Tuberkulosekrankenhaus Kysyl) durchgeführt. Darüber hinaus wurden Experteninterviews in Tuberkuloseinstituten durchgeführt (Tuberkuloseinstitute in Moskau als dem Ministerium nachgeordnete Behörden; das Ressourcenzentrum für Studien der Politik im Bereich von HIV/AIDS) in der russischen Föderation. Die Ergebnisse aus den Experteninterviews wurden mit den offiziellen Dokumenten verglichen sowie im Rahmen der epidemiologischen Gesamtsituation ausgewertet.

5.3.3.1 Ist-Zustand des Surveillance-Systems

Im zweiten Teil der Promotionsarbeit erfolgte durch Befragung der verantwortlichen Personen des öffentlichen Gesundheitssystems in Tuva sowie der höhergeordneten Einrichtungen auf regionaler und föderaler Ebene (s.o.). Durch systematische Besuche der einschlägigen Einrichtungen eine Bestandsaufnahme des Meldewesens und des Surveillance-Systems bezüglich der Tuberkulose in der Autonomen Republik Tuva (s.u., Setting, Kapitel 5.3.4.1). Tuva leidet unter den höchsten Tuberkuloseraten in der Russischen Föderation (im Mittel etwa 250/100.000 Einwohner; (Freidin und andere, 2006)). Dabei wurde der Ist-Zustand mit den einzelnen Aspekten der Tuberkulosekontrolle in Deutschland verglichen. Insbesondere wurden die Vorschriften zur mikrobiologischen Tuberkulosedagnostik evaluiert und mit denen des deutschen Nationalen Referenzzentrums für Mykobakterien in Borstel (Leiterin: Dr. Sabine Rüscher-Gerdes) sowie mit den WHO-Standards (WHO Recommendations for diagnosing TB, 2005; (Ridderhof, Humes und Boulalibal, 2006)) verglichen. Als dritter Teil der Bestandsaufnahme wurden die gegenwärtig angewendeten Präventionsmaßnahmen untersucht, und zwar sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch für Subpopulationen wie Gefängnisinsassen (Shukshin, 2006), Krankenhauspersonal auf Tuberkulosestationen und besonders anfällige Bevölkerungsgruppen aus der sibirischen Ureinwohnerschaft (Freidin und andere, 2006).

Durch brieflichen Kontakt mit dem Gesundheitsminister der Autonomen Republik Tuva wurden Fragen zu speziellen Vorschriften zum Meldewesen und zur Diagnostik von Tuberkulosepatienten direkt geklärt.

5.3.4 Prospektive Studie zur Tuberkulose-Inzidenz

Um die epidemiologische Situation der Tuberkulose in der Autonomen Republik Tuva unabhängig und sicher zu erfassen und um eine Datengrundlage zu bilden für die Charakterisierung der Public-Health-Situation der Tuberkulose in Tuva, wurde eine prospektive Studie geplant (vgl. (Coker und andere, 2006)) und durchgeführt. Dazu wurden sämtliche Tuberkulose-Dispensaires und Stellen, die Tuberkulosepatienten betreuen, in die Studie einbezogen. Die Erfassung sämtlicher neuen Fälle über einen Zeitraum von drei Monaten erfolgte über alle entspre-

chenden Einrichtungen, sodass sichergestellt wurde, dass mindestens 200 neue Patienten in die prospektive Studie eingeschlossen werden können.

5.3.4.1 Setting

Die Autonome Republik Tuva dient sowohl in der retrospektiven Datenerfassung als auch im Rahmen der prospektiven Studie als repräsentatives Beispiel für die Situation der Tuberkulosekontrolle in der gesamten Russischen Föderation. Aufgrund der weitgehenden Abgeschlossenheit, der nahezu vollständigen Selbstverwaltung und der Präsenz sämtlicher Risikofaktoren für den Ausbruch einer Tuberkuloseerkrankung sowie der Schwierigkeiten in der Tuberkulosekontrolle wurde Tuva ausgewählt, um die Situation der Tuberkulosekontrolle in Russland zu studieren.

5.3.4.2 Fragebogen

Zur Erfassung der deskriptiven klinischen, diagnostischen und epidemiologischen Daten sowie den Daten zur Umgebungsuntersuchung wurde mit einem Fragebogen gearbeitet. Der Inhalt des Fragebogens wurde zuvor mit den Partnern vor Ort in Novosibirsk und Tuva abgestimmt. Er umfasst folgende Bereiche:

Fragebogen für eine prospektive Studie der an Tuberkulose erkrankten Personen in der Republik Tuva (abgestimmte Version)

I. Angaben zum Tuberkulosepatienten

1. Sozialanamnese/Daten zur Person des Patienten

- Name, Vorname, Vatersname oder Personenkennziffer
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Nationalität
- Wohnanschrift (es werden dabei die Anschrift der Registrierung und die tatsächliche aktuelle Anschrift erfasst); Wohndauer unter den angegebenen Anschriften
- Wohnverhältnisse, Anzahl und Verwandtschaftsgrad der unter der angegebenen Anschrift lebenden Kontaktpersonen; TB-Erkrankungen in der Familie

- Bei Kindern Informationen zum Geburtsverlauf
- Familiäre Verhältnisse (ledig, verheiratet); Gesundheitszustand der Familienangehörigen; bei Kindern Anzahl der Geschwister, Eltern geschieden?
- War der Patient früher in einer Isolierzelle einer Untersuchungshaft- einrichtung bzw. im Gefängnis (im Russischen genannt: Arbeitsbesserungs- einrichtung)? Aufenthaltsdauer; Kontakt mit an Tbc erkrankten Gefange- nen, Vermerk über Verabreichung von Anti-Tbc-Medikamenten (Prophy- laxe oder Behandlung)
- Migration innerhalb oder außerhalb der Russischen Föderation

1a. Informationen zum Impfstatus und zum Tuberkulin-Hauttest (wann geimpft, wieder geimpft; mögliche Komplikationen bei Impfung (BCGosis); Tuberkulin positiv oder negativ)

2. Sozialindex

- Schulbildung (abgebrochene, mittlere Fachschulbildung, mittlere Fachausbildung), Hochschule, abgebrochene Hochschulbildung)
- Arbeitsstelle (Tätigkeit, Vorhandensein von Tbc berufsbedingten Schädi- gungen an der vorhergehenden oder jetzigen Arbeitsstelle, Beschäfti- gungsdauer oder – unterbrechung)
- Familieneinkommen und/oder Beihilfen

3. Wichtige lebensgeschichtliche Ereignisse, die den Patienten beeinflusst haben

4. Anlass der Tuberkulose-Diagnosestellung

- aktive Erkennung (Fluorographie der Organe des Brustkorbs; Tuberkulindiagnostik; mikroskopische Untersuchung des Abstrichs des Sputums nach Ziehl-Neelsen), orientiert auf die Erkennung der Tuberku- los im frühen/Anfangsstadium
- passive Erkennung – bei Auftreten von Beschwerden und Symptomen der Tuberkulose, wenn sich der Patient an eine medizinische Einrichtung wendet. Erkennung der Tuberkulose durch verschiedene Methoden der medizinischen Untersuchung

- unbedingter Nachweis über Ort, Datum, und Ergebnisse der vorangegangenen medizinischen Untersuchung zur Tuberkulose

5. Physische Entwicklung des Patienten (Begleiterkrankungen, schädliche Gewohnheiten, Dauer der Beobachtung, Therapiedauer und –erfolg, Häufigkeit der Verschlimmerung der Krankheit)

6. Vorerkrankung an Tuberkulose (Krankheitsdauer, klinische Form, Effektivität der vorangegangenen Behandlung); bei Verdacht auf Rezidiv Heranziehung der medizinischen Dokumentation aus dem Archiv und des fluorographischen Archivs zur Dynamik

7. Zeitlicher Ablauf der Tuberkulose

- Datum des Auftretens der Beschwerden
- Datum des Arztbesuchs
- Datum des Therapiebeginns, welche Medikamente, Therapiedauer, -erfolg oder –versagen; Therapieschema: individuell oder DOTS-Einschluss
- Krankenhausaufenthalt: nein, ja; wenn ja, wie lange

8. Begleiterkrankungen

- HIV
- Drogenmissbrauch
- Alkoholismus
- andere

9. Ergebnisse der medizinischen Untersuchung

- radiologische (Destruktion des Lungengewebes)
- Schädigung anderer Organe und Systeme
- mikrobiologische (Sputum mit tuberkulösen Mykobakterien, Medikamentenresistenz; Datum der Erstdiagnose, Informationen zum Verlauf unter Tuberkulosetherapie)

II. Angaben zur Umgebungsuntersuchung

1. Wurde eine Untersuchung der Kontaktpersonen durchgeführt?

- ja
 - wenn ja – Ergebnisse der Untersuchung
 - nein
2. Kontakte des Indexpatienten vor Beginn der Erkrankung: Familie, Verwandte, Freunde, Nachbarn, Kollegen, andere
 3. Kontakt mit anderen Tuberkulosepatienten
 4. Untersuchungen zum wahrscheinlichen Ort der Infektion
 5. Hat der Indexfall zu weiteren Tuberkulosefällen geführt?

5.3.4.3 Votum der Ethikkommission und anderer beurteilender Gremien

Die prospektive Studie und die übrigen im Zusammenhang mit vorliegender Arbeit durchgeführten Datenerhebungen wurden zu Beginn der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie einem vergleichbaren Gremium im Föderalen Tuberkuloseinstitut von Novosibirsk (das für die Autonome Republik Tuva zuständig ist) vorgelegt. Der Ethikantrag unter dem Titel "Prospektive epidemiologische Studie zur Situation der Tuberkulosekontrolle in der Autonomen Republik Tuva" und der Nr. EA1/185/08 wurde genehmigt.

5.3.4.4 Mikrobiologische Informationen

Zur Analyse der Tuberkulosestämmen wurden über den Zeitraum der prospektiven Studie sämtliche im zentralen Labor für Mykobakterien des Tuberkulosekrankenhauses Kysyl diagnostizierten Stämme von *M. tuberculosis* aus den oben beschriebenen Tuberkulosepatienten untersucht hinsichtlich Zugehörigkeit zum *M. tuberculosis*-Komplex, der mikrobiologischen Diagnose und der Empfindlichkeitstestung (MDR, XDR, s.o.). Das Labor des Central TB Research Institutes in Moskau sowie für einige Stichproben das Supranationale TB-Labor in Borstel/Deutschland untersuchten die Proben ein zweites Mal. Eine in Kysyl und in Moskau bereits vorhandene Stammsammlung wurde zu Referenzzwecken herangezogen. Der Aufbau einer die vorhandene Stammsammlung und die neuen

klinischen Isolate umfassenden Datenbank soll die Grundlage schaffen für weitere wissenschaftliche Projekte sowie für zukünftige epidemiologische Projekte mit Modellcharakter für die Russische Föderation. So wird zurzeit mit Mitteln des Bundesministeriums für Gesundheit der Aufbau einer Mykobakterien-Datenbank in Moskau in Zusammenarbeit mit dem dortigen Partner, dem Central Tuberculosis Research Institute (CTRI) durchgeführt.

5.3.4.5 Statistische Datenanalyse

Die durch die prospektive Studie gewonnenen Daten wurden anhand der im Fragebogen vorgegebenen Inhalte gemäß einer deskriptiven Datenanalyse aufbereitet. Die grundlegenden Kenngrößen wurden in Übersichten, Tabellen und Graphiken dargestellt und geordnet und systematisch beschrieben. Die Daten wurden darüber hinaus explorativ analysiert, um eventuelle neue Zusammenhänge zu detektieren. Variablen und Merkmalsausprägungen wurden anhand der Informationen der ausgefüllten Fragebögen einzeln und vergleichend dargestellt. Häufigkeiten wurden absolut und in Prozent angegeben.

Darüber hinaus wurden Risikofaktoren mit Hilfe der Odds ratio bestimmt (+ 95% Konfidenzintervall [l, r]), um das Maß zu berechnen, um wie viel größer die Chance, an Tuberkulose zu erkranken, in der Gruppe mit Risikofaktor ist, verglichen mit der Gruppe ohne Risikofaktor. Das relative Risiko wird nicht bestimmt, im vorliegenden Falle wird nicht das Eintreten oder Ausbleiben der Tuberkulose untersucht. Angaben über das absolute Risiko werden nicht gemacht. Um den Einfluss mehrerer Risikofaktoren auf das Ereignis "Schwere der Tuberkuloseerkrankung" zu untersuchen, wurden zusätzlich bi- und multivariate Analysen durchgeführt.

5.3.4.6 Übertragungswege der MDR-TB

Basierend auf den in der prospektiven Studie erhobenen klinischen und mikrobiologischen Daten sowie auf der Grundlage der ausgewerteten epidemiologischen Daten zu Prävalenz und Therapie der Tuberkulose in Tuva sollen Subpopulationen definiert werden, die eine hohe Tuberkulose-Prävalenz und ein hohes Risiko für eine Erkrankung bzw. für die Übertragung aufweisen, z.B. ehemalige Gefängnisinsassen (vgl. (Shukshin, 2006)).

5.3.5 Genderaspekte

Tuberkulose ist eine Infektionskrankheit ohne Präferenz eines Geschlechtes. Risikofaktoren wie Alkoholismus lassen Männer häufiger erkranken als Frauen. Die Betrachtung sowohl der männlichen als auch der weiblichen Patientenpopulation in der prospektiven Studie in Tuva sollte sicherstellen, dass keine geschlechtsspezifischen Besonderheiten der Tuberkulosesituation in Tuva übersehen werden.

5.4. Methodischer Ausblick im Rahmen des Gesamtprojektes

Im Rahmen des Gesamtprojektes sollen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit genutzt werden, um weitergehend eine Risikoanalyse für bestimmte Bevölkerungsgruppen zu erstellen, das Surveillance-System zu überarbeiten und Empfehlungen für eine verbesserte Prävention zu formulieren.

5.4.1 Mykobakterien-Datenbank

Im Gefolge der Anlage der Datenbank sollen Aliquots der isolierten Stämme im Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien in Borstel genau charakterisiert werden, unter Anwendung molekularbiologischer Methoden: Fingerprinting, Spoligotyping und VNTR (zu den Methoden vgl. (Pardini und andere, 2005; Prodingger und andere, 2005)). Dendrogramme sollen dann die mikrobiologische Verwandtschaft der Isolate dokumentieren, neben der Zuordnung zu bestimmten Subtypen wie dem *M. tuberculosis* Beijing-Typ. Die Clusteranalyse soll verwandte oder identische Stämme identifizieren. Mit Hilfe dieser mikrobiologischen Daten sollen im Rahmen des Gesamtprojektes Übertragungswege sowie die Ausbreitung einzelner Tuberkulosestämmen aufgeklärt werden.

Die klinischen Tuberkulose-Isolate sollen weiterhin analysiert werden, um mögliche Klone beschreiben zu können. Dazu sollen o.g. Methoden zur Anwendung kommen (Fingerprinting, Spoligotyping, VNTR und Arraytechnik, wobei die Charakterisierung auf DNA-Sequenz-Ebene der Darstellung von Bandenmustern vorzuziehen ist). Diese Methoden sollen abhängig von der Laborausstattung vor Ort etabliert werden (capacity building) bzw. am Central TB Research Institute in Moskau vorgehalten werden.

Durch Bestimmung der Häufigkeitsverteilung der Klone in der offenen Bevölkerung soll über die Rate der Entlassungen die Prävalenz bestimmter Klone in Metapopulation ermittelt werden. Ziel ist, eine Voraussage über die Verbreitung von

bestimmten Klonen zu treffen, ohne die Gesamtpopulation untersuchen zu müssen.

Die dafür notwendigen klinischen Daten sollen in der Beispielregion Tuva durch Fragebögen gewonnen werden. Dazu liefern die Ergebnisse der prospektiven Studie im Rahmen der vorliegenden Arbeit die notwendige Grundlage (s.o., Kapitel 5.3.4). Anhand der Gesamtheit der klinischen und der Klondaten soll mit Hilfe mathematischer Modelle (Poisson-Prozesse) die jeweilige Dichte bestimmter Public-Health-relevanter Klone bestimmt werden.

Für die Abschätzung der Inzidenz und Größe der Subpopulationen sollen darüber hinaus Capture-Recapture-Verfahren zum Einsatz gebracht werden.

5.4.2 Capacity building

Zur Durchführung der o.g. mikrobiologischen Teilprojekte ist eine funktionierende Klonbestimmung essentiell. Die notwendigen Techniken sollen am Central TB Research Institute in Moskau (CTRI) dauerhaft etabliert werden, um eine Nachhaltigkeit des Kooperationsprojektes zu gewährleisten. Als Partner für die mikrobiologische Diagnostik stehen das Nationale Referenzlabor für Mykobakterien in Borstel (s.o., Kapitel 2.2 und 2.3) sowie das Institut für Medizinische Mikrobiologie der DRK-Kliniken in Berlin-Westend (Leiterin: Dr. Marlies Höck) zur Verfügung.

5.4.3 Umgebungsuntersuchungen

Daten aus dem Fragebogen zu möglichen Kontaktpersonen, Übertragungswegen und Infektionsquellen (Teil II, 1. bis 5.) sollen mit den molekularepidemiologischen Daten der klinischen Isolate verglichen werden. Aufgrund der angenommenen hohen Prävalenz der Tuberkulose wird mit Clustern gerechnet, die weiteren Aufschluss über die Übertragung geben können. Diese Übertragungswege in einer Region mit hoher Prävalenz und Inzidenz (Tuva) soll Aufschlüsse über die Ausbreitung der Tuberkulose in dieser Beispielregion geben und die Grundlage schaffen für weiterführende Untersuchungen.

5.4.4 Risikoanalyse für Bevölkerungsgruppen

Mit Hilfe von Fragebögen sollen darüber hinaus unterschiedliche Bevölkerungsgruppen in Tuva hinsichtlich ihrer Lebensgewohnheiten und ihrer möglichen ge-

fährdenden Kontakte zu (diagnostizierten oder unerkannten) Tuberkulosepatienten erfasst werden. Die Übertragungswege zu besonders gefährdeten Bevölkerungsgruppen (Kinder und Ältere) sollen durch Bestimmung von klinischen Isolaten analog der Bestimmung der Klone (s.o.) aufgeklärt werden. Der Fragebogen soll darüber hinaus die Übertragung begünstigende Verhaltensweisen aufzeigen. Durch eine Aufklärungsbroschüre soll die Prävention der Tuberkulose in Tomsk-Oblast verbessert werden.

5.4.5 Surveillance

Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit in der Beispielregion Tuva sollen die unterschiedlichen Erhebungsmethoden charakterisiert und gebündelt werden. Es soll sichergestellt und nachprüfbar gemacht werden, dass den zuständigen Gesundheitsbehörden vor Ort zuverlässige Zahlen geliefert werden. Darüber hinaus soll eine vereinheitlichte Datenerhebung ("Meldewesen für Tuberkulose") die Grundlage für weitere epidemiologische Projekte vor Ort schaffen und als Modell für die übrige Russische Föderation dienen. Dazu wurden bereits Verhandlungen mit dem Gesundheitsministerium der Autonomen Republik Tuva geführt. Die grundsätzliche Zustimmung zu diesem Vorhaben durch den Gesundheitsminister von Tuva, Prof. Oorshak, sowie durch den Leiter des auf russischer Seite zuständigen Föderalen Tuberkuloseinstitutes in Novosibirsk, Prof. Krasnov, liegt bereits vor.

6. Ergebnisse

6.1 Die epidemiologische Situation der Tuberkulose in der Russischen Föderation

Viele Einzelstudien v.a. in den Regionen um St. Peterburg und Westsibirien sowie in den Oblasts Ivanovo, Orel, Samara und Tomsk liefern einen Ausschnitt der Gesamtsituation der Tuberkuloseausbreitung in der Russischen Föderation. Um einen epidemiologischen und mikrobiologischen Überblick der Tuberkulosesituation zu erlangen, wurde die vorhandene Literatur systematisch zusammengetragen und ausgewertet. Kapitel 6.1.1 stellt die Literaturlauswertung vor. Die dort versammelte Literatur wird sowohl im Einleitungs- als auch im Diskussionsteil der vorliegenden Arbeit in den Gesamtkontext gestellt und kritisch gewürdigt.

Kapitel 6.1.2 umfasst Daten zur aktuellen epidemiologischen Lage, für die die WHO und offizielle russische Quellen benutzt wurden. Da die vorliegende Arbeit den Anspruch hat, die Russische Föderation nicht als homogene Fläche bezüglich Tuberkuloseausbreitung und –kontrolle zu sehen und auch nicht nur einen (weiteren) Ausschnitt des Gesamtbildes zu betrachten, leitet Kapitel 6.1.3 mit einer detaillierten Darstellung der epidemiologischen Lage in den einzelnen Oblasts und Territorien über zu den weiteren Teilen der vorliegenden Arbeit, nämlich der Vorstellung und kritischen Würdigung der politischen Maßnahmen und offiziellen Programme der Tuberkulosekontrolle in Russland auf föderaler Ebene (Kapitel 6.2) und der detaillierten Darstellung der Tuberkulosesituation in der Autonomen Republik Tuva (Kapitel 6.3).

6.1.1 Retrospektive Auswertung der vorhandenen Literatur

Im Folgenden wird dargelegt, wie die in den Datenbanken recherchierten Publikationen zum Thema Tuberkulose in Russland ausgewählt und aufbereitet wurden.

Sie bilden den Kern des Literaturhintergrundes für die vorliegende Arbeit.

Wie in Kapitel 5.3.1 beschrieben wurden Suchkriterien für die Auswahl von Literatur in den Datenbanken Medline und Embase angelegt. Die initiale Suche ergab 136 Treffer. Diese Literatur wurde anhand der Abstracts hinsichtlich der tatsächlichen Relevanz für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit (s. Kapitel 4) überprüft. Einige schieden trotz entsprechender Stichwörter im Titel aus. Im Anschluss daran wurde in einem weiteren Auswahlverfahren jede Veröffentlichung im Volltext untersucht hinsichtlich der Frage, ob sie einen substanziellen Er-

kenntnisgewinn für die Fragestellung liefern kann (vgl. Fließdiagramm 2, Kapitel 5.3.1).

74 Veröffentlichungen erfüllten alle Kriterien und wurden im Sinne einer inhaltlichen Auswertung den im Folgenden aufgeführten vier Themenkomplexen (Epidemiologie, Mikrobiologie, Tuberkulose in Gefängnissen, Bekämpfungsstrategien und organisatorische und finanzielle Aspekte) zugeordnet sowie hinsichtlich ihrer Relevanz für spezifische Themenkomplexe oder übergeordnete Fragestellungen gewichtet.

Die folgende Übersicht teilt die 74 Publikationen, die nach mehreren Filterverfahren als für das Thema der vorliegenden Arbeit relevant identifiziert wurden, nach Themenschwerpunkt und Bedeutung ein. 4 Publikationen wurden in dieser Liste ergänzt, die zwar nicht über die im Kapitel 5.3.1 beschriebenen Suchmodus nach Stichworten detektiert wurden, aber inhaltlich zu den aufgeführten Themenschwerpunkten passen. Sie sind durch eckige Klammern [] kenntlich gemacht. Die Bedeutung der Publikationen für die vorliegende Arbeit wird mit Sternen * kenntlich gemacht: * = für Beschreibung und Diskussion spezifischer Themenkomplexe in der vorliegenden Arbeit in herausragender Weise relevant; ** = Übersichtsarbeit, die relevante allgemeine Erkenntnisse zur Situation der Tuberkulose in Russland enthält. Neben den in dieser Liste ergänzten Literaturzitaten wurden im Einleitungs- und Diskussionsteil weitere Literaturzitate ergänzt, die keinen oder nur mittelbaren Bezug zum Thema Tuberkulose in Russland haben, aber für das Verständnis der Tuberkulosesituation in Russland hilfreich sind und die unten aufgeführten Literaturstellen in einen größeren Kontext stellen.

6.1.1.1 Publikationen zur allgemeinen Epidemiologie der Tuberkulose in Russland

Schwerpunkte: Risikofaktoren; Ausbreitung unter der Bevölkerung, epidemiologische Kenndaten

Atun und andere, 2005b

Untersuchungen zur saisonal schwankenden Auslastung von Tuberkulosestationen in russischen Krankenhäusern

*Atun und andere, 2005c	Untersuchungen sozialer Faktoren, die die Hospitalisierung von Tuberkulosepatienten beeinflussen
**Atun und andere, 2005d	Studie zu den Problemen einer langfristigen und nachhaltigen Tuberkulosekontrolle in Russland
Balabanova und andere, 2004	Studie zum Verschreibungsverhalten russischer Tuberkuloseärzte
Balabanova und andere, 2005	Studie zur Variabilität in der Interpretation von radiologischen Befunden bei Tuberkulosepatienten in Russland
Banatvala und Peremitin, 1999	Übersicht über die epidemiologische Tuberkulosesituation in Russland Ende der 90er Jahre
*Bothamley und andere, 2008	Untersuchungen zum active case finding in europäischen Staaten
Ciment, 1999	Stellungnahme von Unicef zur Tuberkulosesituation in den Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion
*Coker und andere, 2006	Fallkontrollstudie zu Risikofaktoren für Lungentuberkulose in Russland
Coker und andere, 2003	Studie zu Risikofaktoren und Tuberkulosekontrolle im Samara-Oblast
Dewan und andere, 2004	Studie zu Risikofaktoren für den Tod durch Tuberkulose im Oblast Orel
Dimitrova und andere, 2005	Studie zu Risikofaktoren für medizinisches Personal auf Tuberkulosestationen im Samara-Oblast
**Drobniewski und andere, 1996	Allgemeine Studie zur Tuberkulosesituation in Sibirien
Fleming und andere, 2006	Untersuchungen zu den Risikofaktoren Alkoholismus, Drogenabusus, HIV und Medikamentenresistenzen bei russischen Tuberkulosepatienten

*Jakubowiak und andere, 2007a	Studie zu Risikofaktoren bei neu diagnostizierten Tuberkulosepatienten in sechs verschiedenen russischen Regionen
Jakubowiak und andere, 2007b	Untersuchungen zum Therapieversagen bei neu diagnostizierten Tuberkulosepatienten in Russland
Kazionny und andere, 2001	Untersuchungen zur zunehmenden HIV-Durchseuchung in Russland und ihrer Bedeutung für die Tuberkulosekontrolle
Kimerling und andere, 2003	Studie zu Risikofaktoren für eine multiresistente Tuberkulose im Oblast Tomsk
Kipp und andere, 2001	Allgemeine Studie zur Tuberkulosesituation in Russland
*Kourbatova und andere, 2006	Studie zu Risikofaktoren für den Tod durch Tuberkulose im Samara-Oblast
Mathew	Studie zu Risikofaktoren für den Tod durch Tuberkulose im Oblast Tomsk
Raviglione und andere, 1994	Allgemeine Untersuchung zu Trends in der Tuberkulosekontrolle in Osteuropa und Russland
Shilova und andere, 2001	Studie zu Besonderheiten in der Tuberkulosekontrolle in Russland
Toungoussova und andere, 2006	Untersuchungen zu sozialen und biologischen Ursachen für die Ausbreitung der Tuberkulose in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion
Viljanen und andere, 1998	Untersuchungen zur multiresistenten Tuberkulose im Nordwesten Russlands
*Woith und andere, 2008	Studie zu Defiziten in Zugang und Compliance zur Tuberkulosetherapie am Beispiel zweier Tuberkulosekrankenhäuser in Russland
Yerokhin und andere, 2001	Allgemeine Studie zur Epidemiologie der multiresistenten Tuberkulose in Russland

6.1.1.2 Publikationen zu mikrobiologischen Aspekten der Tuberkulose in Russland

Schwerpunkte: Verbreitung der MDR-Tuberkulose, verschiedener (Beijing-) Stämme; Nachweismethoden

- **Aziz und andere, 2006 Untersuchungen in Russland im Rahmen des Global Project on Antituberculous Drug Resistance; genereller Überblick über die Resistenzentwicklung der letzten Jahre und Vergleich mit anderen Ländern und Weltregionen
- Bonnet und andere, 2005 Vergleich der Effektivität von Tuberkuloseprogrammen in 6 Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion bezüglich Resistenztestung und standardisierter Therapie
- CDC, Atlanta, 1999 Daten zur Resistenzentwicklung im Iwanowo-Oblast
- Drobniewski und andere, 2002 Untersuchungen zur Resistenzentwicklung bei Beijing-Stämmen in Gefängnissen und in der Zivilgesellschaft
- *Drobniewski und andere, 2005a Allgemeine Untersuchungen zur Verbreitung multiresistenter Beijing-Stämme in Russland
- Drobniewski und andere, 2007 Untersuchungen zur Verbreitung latenter Tuberkuloseinfektionen unter dem medizinischen Personal auf Tuberkulosestationen
- Drobniewski und Balabanova, 2002 Allgemeine Untersuchungen zur Verbreitung multiresistenter Beijing-Stämme in Russland
- Gelmanova und andere, 2007 Untersuchungen zum Entstehen multiresistenter Stämme am Beispiel des Oblastes Tomsk
- *Keshavjee und andere 2008a Studie zur Behandlung von XDR-Tuberkulosepatienten im Oblast Tomsk

Kovalev und andere, 2005	Genetische Untersuchungen zu Tuberkulosestämmen in der Uralregion
Migliori und andere, 2002	Untersuchungen zum Therapieerfolg bei MDR-Tuberkulosepatienten
Mokrousov und andere, 2002a	Diagnostische Bedeutung des IS6110-Elements bei <i>M. tuberculosis</i> in der St. Petersburg-Region
Mokrousov und andere 2002b	Untersuchungen zur Resistenzentwicklung bei Beijing-Stämmen in Nordwestrussland
Narvskaya und andere, 2002	Untersuchungen zu einem nosokomialen Ausbruch eines multiresistenten Beijing-Stammes in St. Petersburg
Toungoussova und andere, 2002	Untersuchungen zur Verbreitung multiresistenter Beijing-Stämme im Oblast Archangel

6.1.1.3 Publikationen zur Tuberkulose in den Gefängnissen

[Alexandrova, 2003	Allgemeine Untersuchung zur Situation in russischen Gefängnissen]
[**Bobrik und andere, 2005	Allgemeine Untersuchung zur Gesundheit russischer Gefängnisinsassen]
[Bollini und andere, 2002	Studie zur HIV-Prävention in Gefängnissen]
Drobniewski und andere, 2005	Studie zu Tuberkulose, HIV und Drogenabusus in russischen Gefängnissen
Fry und andere, 2005	Untersuchung zu Defiziten in der Tuberkulosebehandlung von (ehemaligen) Gefängnisinsassen)
*Kimerling und andere, 1999	Defizitanalyse der WHO-Empfehlungen zur Behandlung von Tuberkulosepatienten in Gefängnissen am Beispiel eines sibirischen Gefängnisses
Lobacheva und andere, 2007	Untersuchung zu Risikofaktoren für Tuberkulose in russischen Gefängnissen am Beispiel eines St. Petersburger Gefängnisses

Portaels und andere, 1999	Vergleich der Prävalenz multiresistenter Stämme bei Gefängnisinsassen und in der Zivilbevölkerung
Ruddy und andere, 2005	Vergleich der Prävalenz multiresistenter Stämme bei Gefängnisinsassen und in der Zivilbevölkerung im Oblast Samara
*Shin und andere, 2006	Vergleich der Prävalenz multiresistenter Stämme bei Gefängnisinsassen und in der Zivilbevölkerung anhand einer Untersuchung zu einem integrierten Programm zur Tuberkulosetherapie
Shukshin und andere, 2006	Studie über ein Regierungsprogramm zur Tuberkulosebekämpfung in russischen Gefängnissen
*Slavuckij und andere, 2002	Untersuchungen über Defizite in der Tuberkulosetherapie in russischen Untersuchungsgefängnissen
Spradling und andere, 2002	Vergleich der Prävalenz multiresistenter Stämme bei Gefängnisinsassen und in der Zivilbevölkerung im Oblast Orel
Toungousova und andere, 2003	Untersuchungen zur Verbreitung multiresistenter Beijing-Stämme im Archangel-Gefängnis

6.1.1.4 Publikationen zu Strategien der Tuberkulosebekämpfung in Russland

Schwerpunkte: DOTS-Strategie; lageangepasste Strategien; Defizitanalyse

Atun und andere, 2005a	Studie zur Implementierung von DOTS in Russland
Balabanova und andere, 2006	Erfahrungen mit der DOTS-Implementierung im Samara-Oblast
Coker und andere, 2004a	Studie zu Programm-Theorien bei der Tuberkulosekontrolle in Russland

[**Coker und andere, 2004b	Studie zum Zustand der Gesundheitssysteme in Nachbarstaaten der EU nach deren Erweiterung 2004]
Dimitrova und andere, 2006	Untersuchungen zu Problemen in der Tuberkulosekontrolle in Russland aus der Sicht des medizinischen Personals
Drobniewski und andere, 2004	Studie zum Zusammenfall der Ausbreitung von Tuberkulose und HIV/AIDS in Russland
**Floyd und andere, 2006	Studie zur Effektivität der russischen Tuberkulosekontrolle
Heifets und andere, 2003	Studie zur Zusammenarbeit zwischen WHO und Russland in der Tuberkulosebekämpfung
Heifets und andere, 2002	Amerikanische Sichtweise der russischen Tuberkulosekontrolle
Keshavjee und andere 2008b	Strategien zur Behandlung multiresistenter Tuberkulosefälle im Oblast Tomsk
Kherosheva und andere, 2003	Auswertung der Erfahrungen mit einem Tuberkulosekontrollprogramm im Oblast Orel
Kimerling, 2000	Studie zur Entwicklung von Tuberkulosebekämpfungsstrategien in Russland
*Mawer und andere, 2001	Vergleich zwischen DOTS-Programm und konventioneller Tuberkulosetherapie im Oblast Tomsk
**Perelman, 2000	Strategie der Tuberkulosekontrolle in Russland aus Sicht der russischen Föderalregierung
Ruohonen und andere, 2002	Studie zur Implementierung von DOTS in der Leningrader Region
**Shilova, 2001	Allgemeines Papier zu Strategien der Tuberkulosekontrolle in Russland

Van Rie und andere, 2005 Studie zum gleichzeitigen Auftreten von HIV/AIDS und Tuberkulose in St. Petersburg

6.1.1.5 Publikationen zu finanziellen und organisatorischen Aspekten der Tuberkulosekontrolle in Russland

*Atun und andere 2006 Kosten-Nutzen-Analyse der Tuberkulosekontrolle in Russland im Rahmen einer Kohortenanalyse; aktueller Überblick über Defizite in einer rationalen Planung

Marx und andere, 2007 Untersuchung zur Einführung von DOTS in Russland; Identifizierung der Hospitalisierungen von Tuberkulosepatienten als großen Kostenfaktor

*Migliori und andere 1998 Untersuchung am Beispiel des Invanovo-Oblastes zur Kosteneffektivität von Kontrollmaßnahmen

Nathanson und andere, 2006 Studie zur Tuberkulosekontrolle unter finanziell begrenzten Möglichkeiten

6.1.2 Die epidemiologische Situation der Tuberkulose in der Russischen Föderation

Vorbemerkung: Die folgenden Kapitel beruhen auf Daten, die gemeinsam mit dem WHO-Büro in Moskau zusammengetragen wurden. Sie unterscheiden sich von den offiziellen, an die WHO-Euro gemeldeten Zahlen, die im Einleitungsteil zugrundegelegt wurden. Der Grund liegt darin, dass für die folgenden Berechnungen und Vergleiche nicht alle Meldezahlen des Jahres 2007 zugrundegelegt werden konnten. Die Größenordnung stimmt jedoch, und auch die relative Verteilung innerhalb der russischen Regionen ist vergleichbar.

Von 1991 bis 2000 ist die Tuberkuloserate in der Russischen Föderation um das 2,7fache angestiegen (Föderales Tuberkulose-Institut and Institut für Epidemiolo-

gie des Föderalen Gesundheitsministeriums, 2008), s.u., Abb. 8. Im Jahre 2007 wurden 117.738 neue Tuberkulosefälle registriert (das entspricht 82,6 Fälle pro 100.000 Einwohner). Davon waren 48.938 sputumpositiv (ca. 41,6 %). Im Jahre 2006 waren in Russland insgesamt 289.015 Tuberkulosepatienten vorhanden. In 26 Regionen der Russischen Föderation ist die Tuberkuloserate höher als 100 pro 100.000 Einwohner, was den durchschnittlichen Wert der Notifikationsrate in der WHO-Euro-Region bei weitem übersteigt – 52,6 pro 100 000 Einwohner (in den Staaten mit einem hohen Lebensniveau – Deutschland oder die skandinavischen Länder Norwegen, Schweden und Finnland – betrug diese Rate im Jahre 2005 5–6 Fälle pro 100.000 Einwohner; (World Health Organization, 2009a)). Die höchsten Tuberkulosezahlen werden in einigen Regionen Sibiriens und im Fernen Osten der Russischen Föderation registriert: Republik Tuva – 206,5; Republik Buryatien – 143,8; Primorsky Krai – 135,8; Oblast Kemerovo – 128,6 Fälle pro 100.000 Einwohner (s.u., Abb. 6). Die meisten Tuberkulosepatienten gehören zu den sozial schwachen Gruppen: Obdachlose, Arbeitslose, Migranten, Alkoholabhängige. Beispielsweise hat gemäß den offiziellen Angaben die Tuberkuloserate unter den Arbeitslosen im Jahre 2005 750 pro 100.000 Arbeitslose betragen (unter den Arbeitnehmern hingegen beträgt die Tuberkuloserate ca. 45 pro 100.000).

In der Russischen Föderation erkrankten an Tuberkulose meistens Männer: Im Jahre 2006 ist Tuberkuloserate unter den Männern in Russland 2,7mal höher als unter den Frauen (126,2 zu 45,9 pro 100.000 Männer bzw. Frauen). Fast 70% der neu identifizierten Tuberkulosepatienten unter den Männern (ca. 60.000 Fälle pro Jahr) entfallen auf die Männer im aktiven, d.h. volkswirtschaftlich bedeutsamen Alter von 25-54 Jahren. Die höchsten Tuberkulosezahlen unter den Frauen betreffen die (fertile) Altersgruppe von 25-34 Jahren (82,6 pro 100.000 Frauen im Jahre 2005). Zu der gegenwärtigen Situation haben sozioökonomische Faktoren beigetragen, die in einer Schwächung des Immunsystems münden (falsche oder mangelhafte Ernährung, chronischer Stress, Alkohol, Rauchen, generell ungesunde Lebensweise etc., vgl. (Coker und andere, 2006; Dimitrova und andere, 2005; Drobniewski und andere, 2007)).

Laut WHO-Daten für das Jahr 2007 nimmt Russland den 11. Platz unter den 22 High-burden-countries (Hochprävalenzländern) ein (WHO Tuberculosis Report

2009; (World Health Organization, 2009a)). In Russland werden 35% aller Neuerkrankungen in der WHO-Euro-Region registriert.

Im Jahre 2006 hat der Anteil der Tuberkulosefälle, die in den Gefängnissen identifiziert wurden, 12,1% (14.283 Tuberkulosepatienten) betragen. Im Laufe von 7 Jahren (1999 – 2006) ist es gelungen, die Tuberkuloserate in den Institutionen des Strafvollzugs von 4.347 auf 1.387 pro 100.000 Insassen zu reduzieren, was immer noch eine 16,8mal höhere Rate als in der Zivilbevölkerung darstellt.

In Russland nimmt die Zahl der multiresistenten (MDR) sputumpositiven Tuberkulosepatienten unter den neuen Fällen zu (von 6,7% Anfang 2000 bis 9,4–9,5% im Jahre 2006, während dieses Jahres wurden 4.056 neue MDR-Fälle registriert. Insgesamt gab es am Ende 2006 24.055 MDR-TB-Patienten). Die steigende Tendenz der MDR-TB-Prävalenz unterstreicht den dringenden Handlungsbedarf in der Russischen Föderation hinsichtlich einer wirksamen Prävention dieser Tuberkuloseformen (World Health Organization, 2006):

- Erhöhung der Effektivität der Behandlung und der Qualität der Diagnostik,
- Sicherstellung der kontrollierten und ununterbrochenen Behandlung,
- Gewährung von Sozialleistungen für die Tuberkulosepatienten und ihre Angehörigen,
- Organisation der Infektionskontrolle.

Im Durchschnitt kosten die Tuberkulosemedikamente der ersten Wahl (First line drugs, zur Behandlung eines Patienten ohne Resistenzen im Laufe von 6 Monaten) ca. 60–100 US\$. Die Chemotherapie eines MDR-Falles (18 – 24 Monate) mit den Medikamenten der zweiten Reihe (Second line drugs) kostet 25.000 – 30.000 US\$. Wenn die Medikamente über das Green Light Committee gekauft werden, gelingt es, die Kosten auf 5.000 – 7.000 US\$ zu reduzieren (World Health Organization,).

In der Russischen Föderation bleibt die Tuberkulose der Hauptgrund der hohen Sterberate an Infektionskrankheiten, ca. 83% aller Todesfälle. Im Jahre 2005 wurden 32.292 Patienten registriert, die an Tuberkulose verstorben sind (damit beträgt

die Sterberate 19,5 pro 100.000 Einwohner). An Tuberkulose sterben in Russland vorwiegend die Patienten im aktiven (Erwerbs-)Alter (67,3%).

In Russland wurden im Jahre 2006 3.907 Tuberkulose-Neuerkrankungen mit einer HIV-Koinfektion registriert. Die Rate der HIV-TB-Koinfektion beträgt 6,4 pro 100.000 Einwohner (9.102 Fälle oder 3,1% unter allen Tuberkulosekranken). In den Gefängnissen nimmt die Zahl der HIV-Infizierten zu, obwohl die Tuberkuloserate in den letzten Jahren eine rückläufige Tendenz zeigt. Der Anteil der HIV-TB-Koinfektionen unter den Tuberkulosepatienten ist von 3,7% bis 6,0% im Jahre 2006 gestiegen. 2006 sind in Russland an HIV-TB ca. 1.625 Patienten gestorben (41,3% mehr als im Jahre 2005), das sind 59% aller Todesfälle von HIV-Infizierten. Damit ist die Tuberkulose zur Haupttodesursache der HIV-Infizierten in Russland im Jahre 2006 geworden.

6.1.2.1 Die Prävalenz der Tuberkulose in Russland

Die Prävalenzzahlen der Tuberkulose geben nicht nur Auskunft über die augenblickliche Lage in einem High- oder Low-burden country, sondern sind auch Indikator der Effektivität der Behandlung und der weiteren Begleitung von Tuberkulosepatienten. Darüber hinaus spiegelt sich in der Prävalenz auch die Akkumulation von chronischen Tuberkulosefällen wider. *Per definitionem* wird die Prävalenz der Tuberkulose in einem Land bestimmt, indem am Ende eines Jahres alle vorhandenen Tuberkulosefälle gezählt werden. Meistens werden diese dann auf 100.000 der eigenen Bevölkerung bezogen. Zum Erhebungszeitpunkt am Jahresende haben viele Tuberkulosepatienten unter Behandlung noch nicht die komplette Therapie erhalten, sind also noch nicht "austherapiert". Deshalb ist das Verhältnis von Prävalenz zu Inzidenz ein guter Indikator für die Dauer der Erkrankung in einem Land bzw. die Dauer der Therapie. Da jedoch die weitere Begleitung der Patienten nicht immer gewährleistet bzw. unklar ist, ab wann ein Tuberkulosepatient seine Therapie beendet hat, wird dieses Verhältnis von Prävalenz zu Inzidenz meistens aufgrund der Entwicklung der Inzidenzdaten geschätzt (WHO Tuberculosis Report 2008, (World Health Organization, 2008b)). Nach WHO-Angaben sank das Prävalenz-Inzidenz-Verhältnis der Tuberkulose weltweit kontinuierlich während der letzten 15 Jahre: von 2 bis 2,5 auf 1,2 bis 1,7. Dies zeigt einen globa-

len Trend an, der eine Verkürzung von Krankheits- und Behandlungsdauer nahelegt.

In Russland werden Tuberkulosepatienten über ein weitverzeigtes Netzwerk von Tuberkulose-Dispensaires betreut. Die Erhebung der Prävalenz umfasst nur solche Tuberkulosepatienten mit aktiven Formen der Tuberkulose und hängt sehr von der Definition ab, ab wann ein Tuberkulosepatient keine aktiven Läsionen mehr hat. Diese Definitionen wurden im Zusammenhang mit dem Prikaz No. 109 im Jahre 2003 neu festgelegt (Prikaz No. 109, 2003, (Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 2003)). Bis 2004 wurden alle Patienten der Fallgruppen I und II erfasst, d.h. alle neuen Fälle sowie Rückfälle und alle Patienten mit chronischen Tuberkuloseformen. Gruppe III umfasste austherapierte Tuberkulosepatienten mit einem erhöhten Risiko eines Rückfalles, sie unterliegen der Nachsorge der TB-Dispensaires. Aus Sicht der WHO und vieler anderer Länder wären Mitglieder dieser Gruppe nicht mehr als Tuberkulosepatienten einzustufen. Sie wurde mit der Neuregelung 2004 als zu berücksichtigende Fallgruppe abgeschafft, und eine neue Einteilung der Tuberkulosepatienten in Gruppen wurde eingeführt. Patienten mit aktiver Tuberkulose wurden nun zu folgenden Fallgruppen zugeordnet: Gruppe IA: neue Fälle; Gruppe IB: Rückfälle; Gruppe IC: Patienten mit abgebrochener oder unterbrochener Therapie, die von den Dispensaires nicht mehr adäquat betreut werden können; Gruppe II: chronische Tuberkulosefälle (Prikaz No. 109, 2003, (Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 2003), vgl. auch Anhang 1).

6.1.2.2 Entwicklung der Prävalenzzahlen in der Russischen Föderation

Nach diesen Definitionen stellt sich die Entwicklung der Prävalenz der Tuberkulose in der Russischen Föderation wie folgt dar (Abb. 8): Bis 1992 wurde eine kontinuierliche Abnahme registriert bis zum niedrigsten Wert von 172,1/100.000 der Bevölkerung. Nach dem Zusammenbruch der Sowjetunion stieg die Prävalenz auf hohe Werte und erreichte 2002 ein Niveau von 271,1 Tuberkulosefälle/100.000, eine Prävalenz vergleichbar mit den 70er Jahren der Sowjetunion. Betrachtet man nur die Fälle der Fallgruppe I (vor der Änderung der Definition 2004, also alle Patienten in Behandlung, vergleichbar der Definition in anderen Ländern), fallen die Prävalenzzahlen deutlich niedriger aus (für 2002: 180,9/100.000). Nach Einführung der neuen Gruppeneinteilung sank 2004 die

Prävalenz auf 218,3/100.000, diese Zahl basiert nun auf Berechnungen, die denen anderer Länder gleichen. Bis 2006 ist eine leichte Abnahme der Tuberkulose-Prävalenz in Russland zu beobachten.

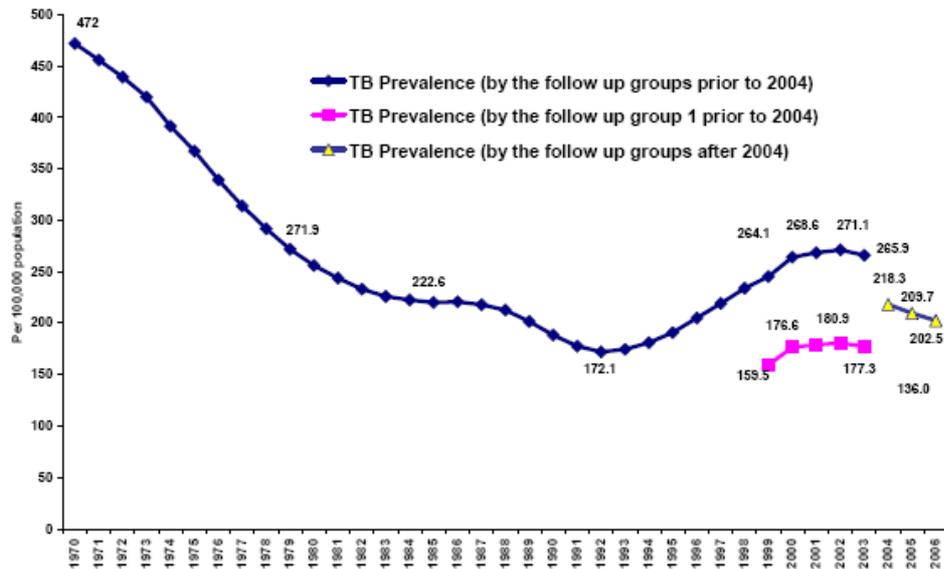


Abb. 8: Tuberkulose-Prävalenz in der Russischen Föderation. Die Berechnungen basieren auf allen Fallgruppen und nur Fallgruppe I (s. Text) vor und nach Einführung neuer Gruppeneffinitionen 2004 (Quelle: WHO-Büro Moskau).

6.1.2.3 Verhältnis von Prävalenz und Meldezahlen

Die Analyse weiterer WHO-Daten ergibt neben den Definitionen der Fallgruppen, die den Berechnungen der Prävalenz in Russland zugrunde liegen, noch weitere Besonderheiten. Die Prävalenz sputumpositiver (Mykobakterien im Sputum, "offentuberkulös") Tuberkulosepatienten ist in Russland besonders hoch (Abb. 9, 89,2/100.000 im Jahr 2002, wobei sich auch hier in den Jahren bis 2006 eine leichte Tendenz zum Rückgang zeigt). Die Prävalenz sputumpositiver Tuberkulosepatienten war in den letzten Beobachtungsjahren etwa 2,4mal höher als die Melderate (case notification rate). Die WHO geht von einem normalen Verhältnis von Tuberkulose-Prävalenz zu –Meldezahlen von 1,5 bis 2,0 aus und sieht in dem besonders hohen Anteil sputumpositiver Patienten einen Hinweis auf eine unzureichende medikamentöse Therapie, deren Erfolg ja an einer Sputumnegativität messbar sein sollte. Einige Regionen in Russland, so auch die Republik Altai, die zu Westsibirien und damit zu einem Kooperationsprojekt des Koch-Metschnikow-

Forums mit dem Föderalen Tuberkuloseinstitut in Novosibirsk gehört, verzeichnen seit 2002 eine Verminderung dieses Verhältnisses von ca. 2,4-3,0 auf 1,2-1,5.

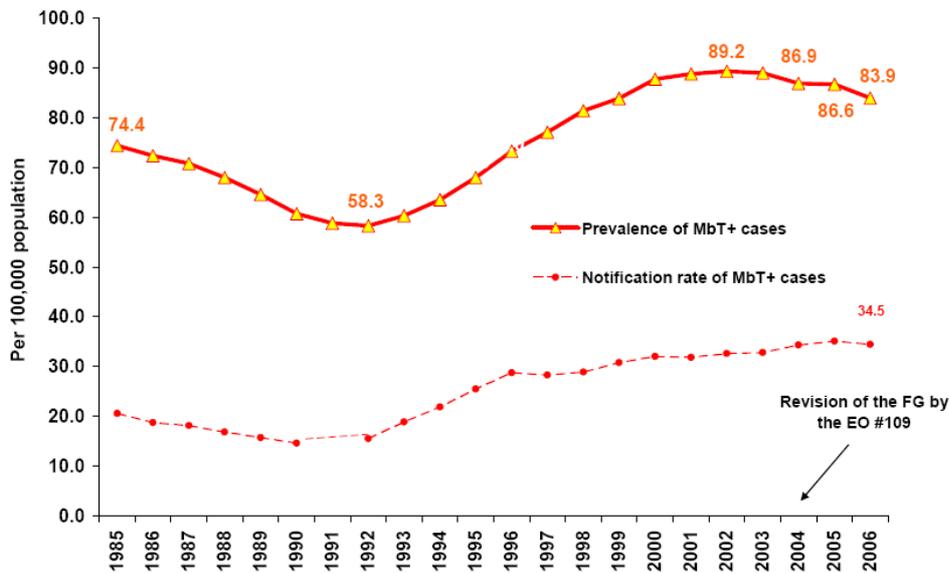


Abb. 9: Prävalenz sputumpositiver Tuberkulosepatienten und Entwicklung der Meldezahlen (Revision of the FG by EO #109 = Neudefinition der Fallgruppen für Prikaz Nr. 109); Quelle: WHO-Büro Moskau.

6.1.2.4 Entwicklung der Multiresistenz

Die dritte Besonderheit der Prävalenzdaten der Russischen Föderation ist die Entwicklung des Anteils multiresistenter Erreger unter den klinischen Isolaten der Tuberkulosepatienten (multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB). Erst seit 1999 wird die Multiresistenz im Meldebogen (Formblatt 33) erfasst. Zum Teil mögen die Anstiege der MDR-Raten in Abb. 10 auf eine verbesserte und sensitivere Diagnostik zurückzuführen sein. Der weitere Anstieg im Beobachtungszeitraum 2004 bis 2006 (von 16,5 auf 20,3%) kann aber nicht allein durch sensitivere Methoden erklärt werden. Eine im Februar 2008 veröffentlichte WHO-Studie zur MDR-Tuberkulose stellt weltweit den höchsten Stand der multiresistenten Tuberkulose fest. Zu den 14 Regionen mit den höchsten MDR-Raten gehört auch Russland. Auch die Rate der XDR-Fälle ist dramatisch gestiegen: Die WHO schätzt, dass jährlich rund 40.000 neue XDR-Fälle hinzukommen, die meisten davon in Russland und in den Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion (WHO-MDR-Studie 2008, (World Health Organization, 2008a)).

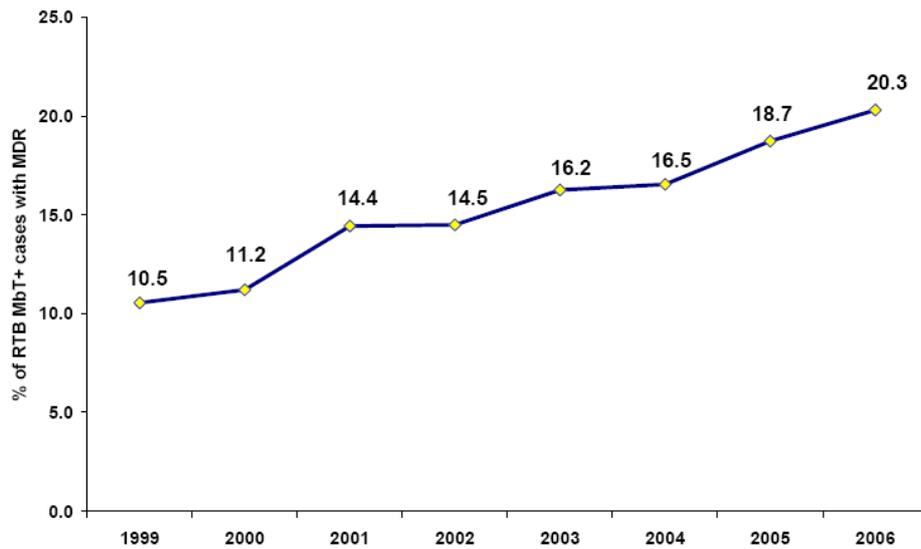


Abb. 10: MDR-Tuberkulose bei Tuberkulosepatienten in Russland mit Lungentuberkulose; Quelle: WHO-Büro Moskau.

6.1.2.5 Entwicklung des Anteils an schweren Verlaufsformen der Tuberkulose

Sowohl die Prävalenz als auch die Meldezahlen der destruktiven Lungentuberkulose, einer besonders schweren Verlaufsform, stiegen in den letzten Jahren an. Auch der Anteil der destruktiven Formen an der Gesamtzahl der Lungentuberkulosen in Russland stieg dramatisch. Nach der Einführung der neuen Gruppeneinteilung (Prikaz Nr. 109, (Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 2003)) wurde diese Entwicklung noch deutlicher (Abb. 11).

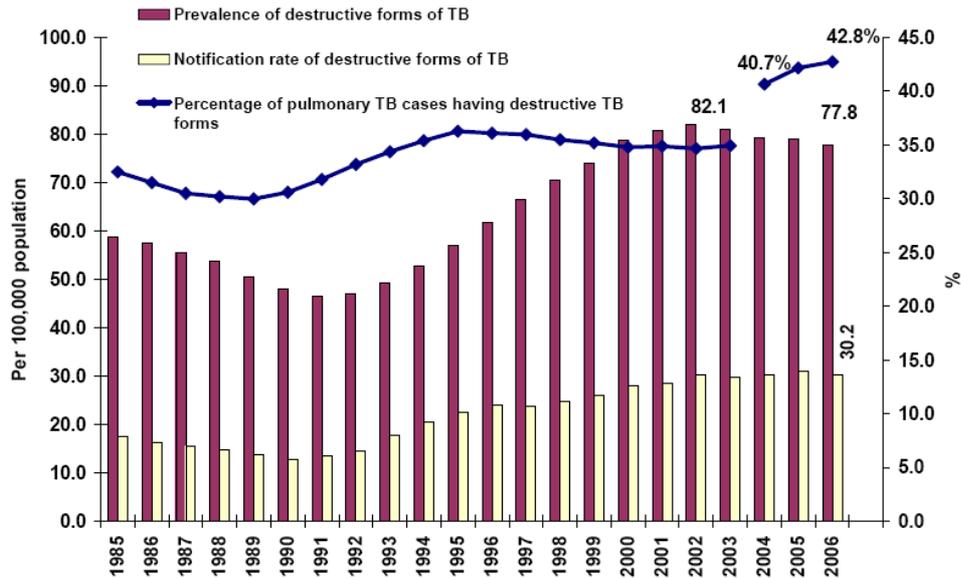


Abb. 11: Destruktive Lungentuberkulose, Prävalenz- und Meldezahlen sowie Anteil an allen Lungentuberkulosen (Quelle: WHO-Büro Moskau)

Auch die Anteile schwerer chronischer Verlaufsformen wie der fibrokavernösen Lungentuberkulose nahmen über die letzten Jahre in Russland stark zu. Die WHO wertet diese steigenden Prozentzahlen schwerer und chronischer Verlaufsformen als einen Indikator für eine unzureichende medizinische Versorgung der Tuberkulosepatienten in Russland. Als weitere Indikatoren für die Güte der medizinischen Versorgung und damit der Tuberkulosekontrolle nach WHO-Empfehlungen werden die Entwicklung der Mortalitätsrate und die der multiresistenten Erreger herangezogen.

6.1.3 Die Prävalenz der Tuberkulose in den einzelnen Oblasts und Territorien Russlands

Abb. 12 zeigt die großen regionalen Unterschiede der Tuberkuloseprävalenz in den einzelnen russischen Regionen (Quelle: WHO-Büro, Moskau). Genauso wie die gemeldeten Fallzahlen (TB notification rates) steigt auch die Prävalenz von West nach Ost an. In der Sibirischen Föderalregion (SbFR, in der auch die Autonome Republik Tuva liegt, s.u. Kapitel 6.3) und in der fernöstlichen Föderalregion (FEFR) erreicht sie die höchsten Werte (302,3 und 283,8 pro 100.000 Einwohner).

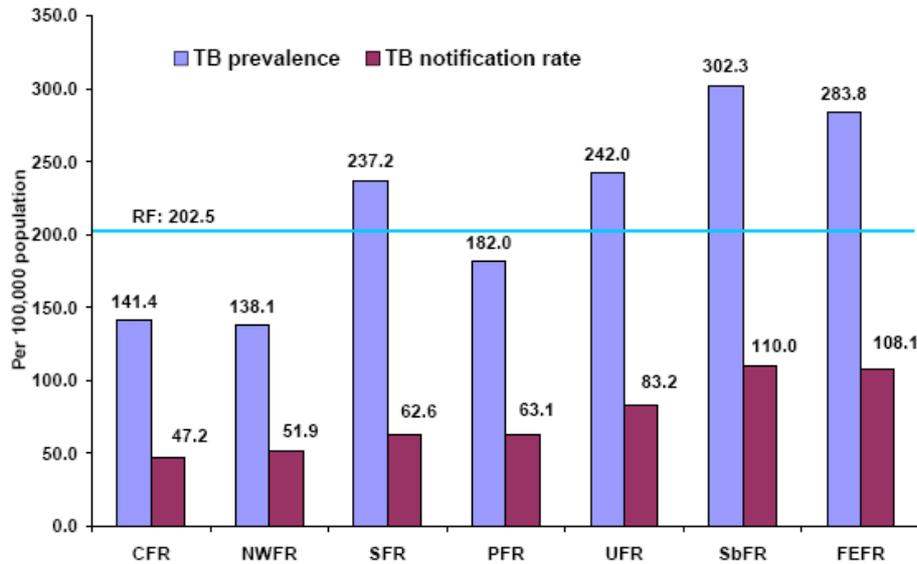


Abb. 12: Tuberkuloseprävalenz und Meldezahlen in den einzelnen Regionen der Russischen Föderation im Jahr 2006 (CFR = Zentrale Föderalregion, NWFR = Nordwestliche Föderalregion, SFR = Südliche Föderalregion, PFR = Povolzhsky-Föderalregion, UFR = Ural-Föderalregion, SbFR = Sibirsche Föderalregion, FEFR = Fernöstliche Föderalregion); zum Vergleich die mittlere Prävalenz in der Russischen Föderation: 202,5/100.000

Ein genauerer Blick auf die einzelnen Territorien zeigt, dass es eine Gruppe mit hohen Prävalenzzahlen gibt ($> 300/100.000$ Einwohner), zu denen auch die Autonome Republik Tuva gehört, und viele, v.a. westliche Territorien mit vergleichsweise geringen Zahlen (< 120 , Abb. 13). Die in Abb. 6 dargestellten Unterschiede sind auch auf eine unterschiedliche Interpretation der Gruppen I und II (vgl. Prikaz Nr. 109, (Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 2003) und Anhang 1) zurückzuführen. Beispielsweise betragen die Prävalenzen in den Oblasts Kostroma, Jaroslavl und Wladimir 93,4, 122,2 und 145,1/100.000 Einwohner. Da diese Regionen unmittelbar aneinander grenzen und keine großen Flächen einnehmen, können diese Unterschiede nicht allein durch epidemiologische Ursachen erklärt werden. Bis zur flächendeckenden Umsetzung des Prikaz Nr. 109 sind daher die Daten aus den Regionen jeweils vor diesem Hintergrund zu sehen.

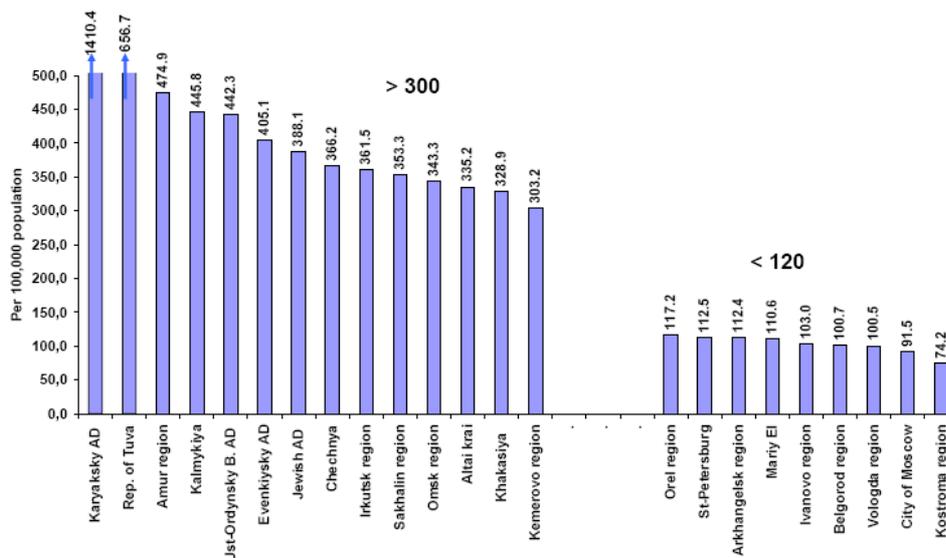


Abb. 13: Tuberkuloseprävalenz in den einzelnen Territorien (Tuva befindet sich an zweiter Stelle)

Auch für die einzelnen Regionen und Territorien Russlands kann anhand der Prävalenzentwicklung gezeigt werden, dass die Maßnahmen zur Tuberkulosekontrolle nicht optimal sind. Hohe Mortalitätszahlen, eine Akkumulation von schweren Formen der Tuberkulose (destruktive und fibrokavernöse Lungentuberkulose) sowie ein Anstieg der multiresistenten Tuberkulose wurde für die gesamte Russische Föderation, in besonderem Maße aber in einigen Regionen und Oblasts beobachtet. Ein besonderes Beispiel ist die Autonome Republik Tuva, in der diese Entwicklungen wie unter einem Brennglas zu beobachten sind.

6.2 Politische Maßnahmen und offizielle Programme der Russischen Föderation zur Tuberkulosekontrolle

Die Analyse der offiziellen Quellen (Interviews und Dokumente, s.o., Kapitel 5.3.2) wurde auf der Grundlage von Gesprächen mit Vertretern des föderalen Gesundheitsministeriums sowie einer Einschätzung des Ressourcenzentrums für Studien der Politik im Bereich von HIV/AIDS, das auch die Tuberkuloseproblematik behandelt, vorgenommen. Vom Gesundheitsministerium wurden zudem Daten zur aktuellen epidemiologischen Situation zur Verfügung gestellt, die mit den bereits zusammen mit dem WHO-Büro in Moskau ausgewerteten Daten verglichen und validiert wurden. Danach ergibt sich folgendes Bild der Tuberkulosesituation in der Russischen Föderation.

6.2.1 Programme zur Tuberkulosekontrolle auf föderaler Ebene

Zu Zeiten der Sowjetunion wurde den Fragestellungen der Tuberkulosebekämpfung eine erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet. Zu dieser Zeit wurde ein landesweites Netzwerk spezialisierter Tuberkuloseeinrichtungen geschaffen, das bis heute funktioniert und die erste Anlaufstelle für Tuberkulosepatienten darstellt. In jeder Region der Russischen Föderation sind ein regionales Tuberkulose-Dispensaire, Tuberkulose-Krankenhäuser und -Polikliniken vorhanden. Dieses Netzwerk wird vom Ministerium für Gesundheitswesen und soziale Entwicklung der Russischen Föderation kontrolliert. Für die Implementierung gezielter Programme auf föderaler Ebene sind die sogenannte Gesundheitsagentur und das Justizministerium zuständig. In Russland existieren fünf föderale wissenschaftliche Tuberkulose-Institute, die ihre jeweiligen Einzugs- und Versorgungsgebiete haben. Die Partner des Koch-Metschnikow-Forums, das Central Tuberculosis Research Institute in Moskau sowie das Föderale Tuberculosis Institute in Novosibirsk, gehören dazu. Die Sammlung und Analyse der Surveillance- und Monitoringdaten übernimmt das Föderale Zentrum für Monitoring der Tuberkulose, das bei dem Zentralinstitut für Organisation des Gesundheitswesens und Information angesiedelt ist.

Nach der dramatischen Verschlechterung der epidemiologischen Situation und des Zustandes der Tuberkuloseeinrichtungen in den 90er-Jahren hat die russische Regierung ein föderales Zielprogramm „Dringende Maßnahmen im Bereich der Tuberkulose-Bekämpfung in der Russischen Föderation für 1998–2004“ aufgelegt, dessen Hauptziel war, das Netzwerk der (bereits vorhandenen) medizinischen Tuberkulosehilfe zu verbessern und die Effektivität der Identifizierung, Behandlung und Prävention der Tuberkulose zu erhöhen. Darüber hinaus sollten Produktion und Entwicklung von neuen Tuberkulosemedikamenten und -Impfstoffen gefördert werden. Im Jahre 2001 wurde dieses Programm in ein neues, breiter angelegtes Föderalprogramm „Vorbeugung und Bekämpfung von sozial bedeutsamen Krankheiten“ integriert und bis 2006 verlängert. Später im Jahre 2007 wurde eine neue Entscheidung getroffen, dieses Föderalprogramm zur Bekämpfung von sozial bedeutsamen Infektionskrankheiten inklusive Tuberkulose für die neue Förderperiode 2007 – 2011 zu verlängern (Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 2006).

Die sowjetisch-russische Strategie zur Tuberkuloseprävention beinhaltet Schulung sowohl der Bevölkerung als auch des medizinischen Personals im Bereich der Prävention der Tuberkulose, Früherkennung durch Röntgenreihenuntersuchungen (Screening), inklusive der Risikogruppen, Tuberkulindiagnostik bei den Kindern; Etablierung eines Netzwerkes der medizinischen Tuberkulose-Einrichtungen unter der Leitung von regionalen Dispensaires, eine langfristige stationäre Behandlung von Patienten mit aktiven Tuberkuloseformen; „individualisierte“ Chemotherapie-Regime; die chirurgische Behandlung der Lungentuberkulose (weit verbreitet neben der konservativen Behandlung); Durchführung von prophylaktischen und antiepidemischen Maßnahmen bei Kontaktpersonen und Familienangehörigen.

1994–1995 wurde in Russland mit den ersten Pilotprojekten für die Einführung der WHO(DOTS)-Strategie begonnen. Die WHO-Strategie empfiehlt einige wenige Maßnahmen für die Organisation einer effizienten Tuberkulosebekämpfung ((World Health Organization, 2006), s.o. Kapitel 1.2.8). Dabei umfassen die fünf Hauptkomponenten der WHO-Strategie:

- eine politische Unterstützung der Tuberkulosebekämpfung,
- sichere Identifizierung der meist kontagiösen Kranken,
- standardisierte Chemotherapie unter der direkten Kontrolle der Medikamenteneinnahme (directly observed therapy),
- gesicherte Versorgung mit Tuberkulosemedikamenten,
- verlässliches Monitoringsystem, Registrierungs- und Berichtserstattungssystem basierend auf Analyse von Patientenkohorten.

Die WHO (DOTS)-Strategie ist auf minimale standardisierte Maßnahmen gegen Tuberkulose unter den Bedingungen eines Ressourcenmangels ausgerichtet. Im Jahre 2006 wurde diese WHO-Strategie überarbeitet und erweitert. Sie beinhaltet nun auch Aspekte des Qualitätsmanagements, HIV-TB-Koinfektionen, MDR-TB, die Koordination der Aktivitäten mit allen Partnern, wissenschaftliche Studien und gesellschaftspolitische Aktivitäten.

Im Jahre 2001 wurden ein Föderalgesetz „Über die Vorbeugung der Tuberkulose in der Russischen Föderation“ sowie eine Anordnung der russischen Regierung

zur Festlegung staatlicher und finanzieller Prioritäten in der Tuberkulosebekämpfung veröffentlicht.

In den Jahren 2003 – 2006 wurde eine Reihe von methodischen Empfehlungen aufgrund der internationalen Erfahrungen und WHO-Empfehlungen ausgearbeitet: für Labordiagnostik der Tuberkulose, eine standardisierte Chemotherapie, Kohortenanalyse, Berichtsformen etc.

6.2.2 Finanzierung der Programme

Seit 2003 begann in der Russischen Föderation die Implementierungsphase der Projekte im Bereich der Tuberkulosekontrolle mit finanzieller Unterstützung internationaler Geldgeber. Im Jahr 2003 wurde ein Weltbankprojekt mit einem Volumen von 100 Millionen US\$ (ca. 2,7 Mrd. Rubel) für 5 Jahre begonnen. Im Dezember 2004 hat Tomsk mit der Implementierung des Global Fund-Programms mit einem Budget von 11 Mill. US\$ (ca. 320 Mill. Rubel) begonnen, im Rahmen der dritten Runde des Global Funds for the Fight Against AIDS, Tuberculosis and Malaria (GFATM). Mit der Durchführung wurde die US-amerikanische Nichtregierungsorganisation (NGO) Partners in Health beauftragt. Seit Dezember 2005 wird das Programm „Entwicklung der Behandlungsstrategie für Tuberkulosepatienten“ durchgeführt, finanziert vom GFATM mit einem Budget von 88 Mill. US\$ für 5 Jahre (im Rahmen der vierten Runde des GFATM; die durchführende Organisation ist die Stiftung „Russische Gesundheit“. Diese Projekte kümmern sich vornehmlich um die Ausstattung der Tuberkuloseeinrichtungen mit notwendigen Geräten und um Trainings des Personals (Tuberkuloseärzte und andere Tuberkulose-Spezialisten). Eine der Prioritäten des Programms des GFATM ist die Entwicklung eines Maßnahmenkatalogs zur Bekämpfung der HIV-TB-Koinfektionen. Unter anderem wird das Monitoringsystem verstärkt, Stellen der freiwilligen Beratung werden eingerichtet sowie Trainings für das Personal werden durchgeführt.

Aus den Mitteln des GFATM wurden bereits neun spezialisierte Zentren im Bereich der Tuberkulosekontrolle gegründet, auch im Zuständigkeitsbereich des russischen Justizministeriums. Fünf davon sind bei den föderalen Tuberkuloseinstitu-

ten angesiedelt. Im Rahmen des Grantprogramms von GFATM werden die Mittel der Infektionskontrolle und Second line drugs zur Behandlung der MDR-TB bereitgestellt. Dank der gemeinsamen Aktivitäten des russischen Gesundheitsministeriums, der internationalen Organisationen und der WHO haben mehr als 17 Regionen der Russischen Föderation mittlerweile die Genehmigung des Green Light Committee zur Implementierung der Projekte im Bereich der MDR-TB erhalten. Die Genehmigung des Green Light Committee gestattet, die Second line drugs mit einem höheren Rabatt einzukaufen (s.o., (World Health Organization, 2008a)).

Auf Nachfrage machte das russische Gesundheitsministerium folgende Angaben bezüglich der staatlichen Finanzierung der Aktivitäten im Bereich der Tuberkulosekontrolle in der Russischen Föderation. Im Jahre 2007 wurden für die Tuberkulosebekämpfung in ganz Russland ca. 5,46 Milliarden Rubel (187,7 Mill. US\$) zur Verfügung gestellt. Fast die Hälfte davon – 49% oder 2,7 Mrd. Rubel – waren Finanzmittel der einzelnen Regionen der Russischen Föderation, 29% oder 1,57 Mrd. Rubel stammten aus dem Föderalbudget (inklusive des Zielprogramms „Vorbeugung und Bekämpfung der sozial bedeutsamen Krankheiten für 2007 – 2011“ (Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 2006)) mit 1,41 Mrd. Rubel und des Nationalen Projektes „Gesundheitswesen“ mit 0,16 Mrd. Rubel). 22% oder 1,19 Mrd. Rubel stammen aus Mitteln des Weltbank-Projektes und des GFATM-Grant. Die Gelder wurden wie folgt nach Bereichen verteilt: der größte Anteil - 4,82 Mrd. Rubel oder 88% des Gesamtbudgets (s.o.) wurden im Jahre 2007 zur Behandlung der Tuberkulosepatienten ausgegeben, inklusive Medikamentenlieferungen. 0,16 Mrd. Rubel wurden für Präventionsmaßnahmen aufgewendet. Ca. 0,45 Mrd. Rubel flossen in den Bau und die Renovierung von Tuberkuloseeinrichtungen. Aus dem Föderalbudget wurden 0,03 Mrd. Rubel für wissenschaftliche Projekte/Studien zur Verfügung gestellt.

Aus dem Programm “Tuberkulose” (Teil des Zielprogramms „Vorbeugung und Bekämpfung der sozial bedeutsamen Krankheiten für 2007 – 2011“, (Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 2006)) wurden 26,28 Mrd. Rubel ausgezahlt, davon aus dem Föderalbudget ca. 9,78 Mrd. Rubel, aus den regionalen Budgets 16,5 Mrd. Rubel.

Der größere Umfang der staatlichen Finanzierung und Mittel aus den Projekten des GFATM und der Weltbank haben es mittlerweile ermöglicht, die Infrastruktur zu stärken und neue Ausstattungen für föderale und regionale Tuberkuloseeinrichtungen einschließlich der Einrichtungen des Justizministeriums zu liefern und diese Einrichtungen zu modernisieren.

Nach offiziellen Angaben wurde bereits 2005 – 2006 auf nationaler Ebene (d.h. praktisch in allen Regionen der Russischen Föderation, im Jahre 2005 in 67 Regionen, im Jahre 2006 in 87 Regionen) die neue Strategie der Tuberkulosebekämpfung eingeführt.

Während des G8-Gipfels in St. Petersburg wurde 2006 auf Initiative der russischen Regierung eine Deklaration zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten in die Abschlusserklärung aufgenommen, in der ausdrücklich betont wurde, dass die Bekämpfung der Infektionskrankheiten zu den wichtigsten Aufgaben unserer Gesellschaft zählt.

Trotz aller genannten Maßnahmen und Programme hat sich die Tuberkulosesituation in der Russischen Föderation bisher nicht wesentlich verbessert. Besonders große Sorge bereitet dabei die Verbreitung der MDR-Stämme und der HIV-TB-Koinfektionen. Nach einer Kohortenanalyse von Neuerkrankungen (Sputumpositive) im Jahre 2005 hatten lediglich 57,2% der Tuberkulosepatienten eine erfolgreiche Behandlung erhalten. Nicht effektiv wurden 14,7% behandelt; 1,4% der Patienten haben die Behandlung abgebrochen (mit unklarem Ergebnis). 9,3% der Patienten sind an den Folgen der Tuberkuloseerkrankung gestorben (3,5% der beobachteten Patienten aus anderen Gründen).

6.2.3 Problemstellungen auf föderaler Ebene

Das „Ressourcenzentrum für Studien der Politik im Bereich von HIV/AIDS“ ist auch für die Entwicklung von Strategien in der Tuberkulosekontrolle innerhalb der Russischen Föderation zuständig. Auf Anfrage wurden folgende Problemfelder genannt, die eine erfolgreiche Tuberkulosekontrolle erschweren. Darüber hinaus gibt das Ressourcenzentrum folgende Lageeinschätzung ab.

1. In einigen Regionen der Russischen Föderation wurden gravierende Finanzierungslücken für die Tuberkuloseversorgung festgestellt, die dazu führen könnten, dass die Maßnahmen zur Tuberkulosekontrolle nicht vollumfänglich durchgeführt werden können. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Probleme der Tuberkulosebekämpfung nicht in allen Regionen der Russischen Föderation höchste Priorität haben. Das kann auch dazu beitragen, dass die Gefahr der Infektion und Erkrankung weiterhin hoch bleibt.
2. Das Fehlen politischer Unterstützung, insbesondere auf der Ebene der Regionen der Russischen Föderation, führt nicht nur zu einer Reduzierung bei der Finanzierung der Maßnahmen der Tuberkulosekontrolle, sondern auch zu einer mangelhaften Koordination der Einzelaktivitäten verschiedener Behörden im Bereich der Tuberkulosekontrolle.
3. Hohe Kosten für Second line drugs und bleibende Engpässe in der Budgetfinanzierung machen die Behandlung der MDR-TB nicht für alle Patienten zugänglich, was zu einer weiteren Verbreitung der MDR-Stämme beiträgt.
4. Für die Chemotherapie sollten nur Medikamente guter Qualität verwendet werden. Die Verwendung der Medikamente einer schlechteren Qualität [z.B. Importe aus Indien] wird einer weiteren Verbreitung der gefährlichen Formen der MDR-Stämme Vorschub leisten.
5. Die Aktivitäten der verschiedenen Behörden im Bereich der Tuberkulosekontrolle werden nicht ausreichend koordiniert, das betrifft auch einige Sektoren im Gesundheitswesen. Es wird eine bessere und effektivere Koordination und Nachhaltigkeit auf allen Ebenen gefordert, eine enge Zusammenarbeit des Netzwerkes der Tuberkuloseinstitutionen mit dem allgemeinen Netzwerk der primären Gesundheitsversorgung.
6. Auf allen Ebenen (lokal, regional und föderal) wird ein Mangel an qualifizierten Mitarbeitern festgestellt. In der Tuberkulosekontrolle der Russischen Föderation gab es Ende 2006 offiziell 48.131 Stellen, davon für Ärzte 14.910 und für das sogenannte mittlere Personal 33.221 Stellen. Tatsächlich tätig aber waren im Jahr 2006 insgesamt 8.517 Ärzte und 32.022 mittleres Personal. Eine niedrige Motivation, niedrige Entlohnung und das Risiko einer Tuberkuloseerkrankung tragen dazu bei, dass das Personal in der Tuberkuloseversorgung schwindet. Zahlen aus der Tuberkulosesurveil-

lance und des Monitorings belegen, dass die Tuberkuloserate unter den Mitarbeitern von Tuberkuloseeinrichtungen ca. 4,5mal höher ist als bei der Gesamtbevölkerung. Zurzeit herrscht in allen Bereichen der Tuberkulosekontrolle eine akute Personalknappheit.

7. Eine schlechte und veraltete Ausstattung sowie ein schlechter baulicher Zustand der meisten Tuberkuloseeinrichtungen erlauben darüber hinaus nicht, die geplanten Maßnahmen der Infektionskontrolle ordnungsgemäß durchzuführen und das medizinische Personal vor Erkrankung und Infektion zu schützen.
8. Die teilweise fehlende oder fehlerhafte mikrobiologische Diagnostik erhöht das Risiko einer falschen Diagnose und damit einer nicht effektiven Behandlung der Tuberkulosepatienten, besonders der Patienten mit MDR-TB. Ein System der (externen) Qualitätskontrolle ist nicht überall eingeführt.
9. Eine niedrige Effektivität der Behandlung trägt zu einer weiteren Entwicklung der Epidemie und Verbreitung der MDR-Stämme bei.

Wenn die dringend notwendigen Maßnahmen nicht durchgeführt werden, so schätzt das Ressourcenzentrum, werden die Zahlen der Tuberkulose, der MDR-Tuberkulose, der HIV-TB Koinfektionen sowie der HIV-MDR-Tuberkulose weiter zunehmen und zur Destabilisierung der Tuberkulosesituation in Russland beitragen. In diesem Fall wird das Risiko einer epidemischen Verbreitung der extensively multidrug resistant (XDR)-Tuberkulose als sehr hoch eingeschätzt.

6.2.4 Prioritätensetzung in der Politik der Tuberkulosekontrolle in Russland

Um die Koordination in der Tuberkulosekontrolle in der Russischen Föderation zu verbessern, soll ein Gremium auf nationaler Ebene gegründet werden, das zuständig sein soll für Planung, Koordination, Finanzierung, Entwicklung, Durchführung und Kontrolle der Maßnahmen im Bereich der Tuberkulosebekämpfung. Dieses Gremium soll über weitgehende Rechte verfügen hinsichtlich Durchführung und Kontrolle der Maßnahmen zur Tuberkulosekontrolle auf allen Ebenen in Russland und hinsichtlich der Sicherstellung der zwischenbehördlichen Koordina-

tion. Darüber hinaus sollen in diesem Gremium alle Ministerien und Behörden vertreten sein, in deren Zuständigkeitsbereich die Tuberkulosekontrolle fällt (Gesundheitsministerium, Ministerium für Landwirtschaft, Ministerium für wirtschaftliche Entwicklung, Finanzministerium etc.). Die Entscheidungen dieses Gremiums sollen für alle Ressorts bindend sein. Seitens der Tuberkulosesektion des Koch-Metschnikow-Forums wird derzeit angestrebt, diesem High Level Gremium der Tuberkulosekontrolle in Russland dauerhaft beratend zur Seite zu stehen.

Außerdem soll ein strategischer Plan für die Entwicklung des Tuberkulose-Netzwerkes (angelegt auf 8 bis 10 Jahre) auf nationaler Ebene ausgearbeitet und eine Bedarfsanalyse im Bereich der Tuberkulosekontrolle auf allen Ebenen durchgeführt werden. Der Prävention der XDR-Tuberkulose wird dabei höchste Priorität eingeräumt.

Auf der Ebene der Regionen der Russischen Föderation sollen Mechanismen für die Koordination der Tuberkulosekontrolle ausgearbeitet werden, und zwar im Rahmen der bereits existierenden Strukturen des Gesundheitswesens und bei denjenigen Behörden, die im Bereich der Prävention und Behandlung der sozial bedeutsamen Krankheiten tätig sind.

Da die Investitionen in die Prävention am effizientesten sind, wird es vordringlich erachtet, eine Entwicklung und Implementierung der komplexen prophylaktischen Maßnahmen sicherzustellen, inklusive der Prävention der Tuberkulosedurchseuchung in den medizinischen Einrichtungen.

Eine umfangreiche Finanzierung des Tuberkulosenetzwerkes soll sichergestellt werden, um einer Epidemie der MDR-Tuberkulose und der HIV-TB-Koinfektionen vorbeugen zu können. Die Mittel aus dem Föderalbudget sollen in vollem Umfang Finanzierungsdefizite auf der Ebene der Regionen und auf der lokalen Ebene ausgleichen. Darüber hinaus wird vorgesehen, eine geschützte Kostenposition in den russischen Haushaltsplan aufzunehmen, die eine langfristige Finanzierung der Maßnahmen der Tuberkulosekontrolle garantieren soll.

Eine weitere Priorität russischer Gesundheitspolitik soll sein, das Tuberkulosenetzwerk im vollen Umfang mit allen notwendigen Materialien und Mitteln zu versorgen. Es sollen außerdem zusätzliche Mittel für die Erhöhung der Gehälter des medizinischen Personals in den Tuberkuloseeinrichtungen, für die Erhöhung der Motivation der Mitarbeiter und für die soziale Unterstützung der Tuberkulosepatienten bereitgestellt werden.

Die russische Politik plant weiterhin, im Bereich der Tuberkulosekontrolle Mechanismen zur Mobilisierung des privaten Sektors und des Einsatzes von Ressourcen der Unternehmen in der Tuberkulosebekämpfung in Russland zu prüfen (public-private partnership). Der Privatsektor kann einen wichtigen Beitrag zur Organisation und Durchführung der gesellschaftlichen und sozialen Maßnahmen, von Aufklärungskampagnen, zur Organisation der prophylaktischen Programme, zur Gesundheitsförderung und zur Entwicklung von neuen Methoden in Diagnostik und Behandlung der Tuberkulose leisten.

Eine weitere Priorität sind finanzielle und organisatorische Mittel für kontinuierliche Fortbildungsprogramme für das medizinische Personal.

Darüber hinaus ist in jeder Region eine externe Qualitätskontrolle der Laboruntersuchungen im Bereich Tuberkulose sicherzustellen.

Im Bereich der Forschungsförderung sollen komplexe angewandte und grundlagenorientierte Studien finanziell gefördert werden, deren Ziel operative Veränderungen in der medikamentösen und chirurgischen Tuberkulosebehandlung sein sollen, mit besonderem Fokus auf resistente Formen der Tuberkulose sowie HIV-TB-Koinfektionen und die Assoziation mit anderen Krankheiten.

Die Aufklärungsarbeit für die Bevölkerung zur Verhütung einer Infektion soll verstärkt werden, genauso wie die Informationen für das medizinische Personal in Tuberkuloseeinrichtungen.

Im Rahmen der Prioritätensetzung wird seitens des föderalen Gesundheitsministeriums ausdrücklich darauf hingewiesen, dass „individuelle“ Regime der antituberkulösen Chemotherapie sowie die unkontrollierte Einnahme der Medikamente und jedwede Modifikation der von der WHO empfohlenen Behandlungsregime zu

den Hauptrisiken und Faktoren für Weiterentwicklung von verschiedenen Formen der MDR-Tuberkulose gehören. Es wird daher als wichtige Aufgabe angesehen, die WHO-Empfehlungen und das DOTS-Programm vollumfänglich in Russland umzusetzen.

Föderale wissenschaftliche Tuberkuloseinstitute sollen in der Zusammenarbeit mit den internationalen Organisationen (z.B. dem Koch-Metschnikow-Forum) und der WHO eine standardisierte Studie der Inzidenz der Resistenzformen der Tuberkulose durchführen. Planungen dazu wurden bereits mit dem Föderalen Tuberkuloseinstitut in Novosibirsk begonnen.

6.3 Die Situation der Tuberkulose in der Autonomen Republik Tuva

6.3.1 Vorbemerkungen

Die Autonome Republik Tuva liegt am Altai-Gebirge an der Grenze zur Mongolei und umfasst ca. 177.000 km². Von den 309.000 Einwohnern gehören ca. 90% der tuvinischen autochthonen Ureinwohnerschaft an (einem Turkvolk), 10% sind eingewanderte Russen (1990 waren es noch 50%). Nach dem Ende der Sowjetunion brachen Industrie (Kohleförderung) und Landwirtschaft zusammen, die Arbeitslosigkeit stieg dramatisch (s.u., Kapitel 6.3.2.1). Deshalb und wegen eines zunehmenden tuvinischen Nationalismus wanderten viele russischstämmige Einwohner ab. Tuva gehört zu denjenigen Regionen in der Russischen Föderation mit den höchsten Tuberkulosezahlen (Inzidenzzahlen für 2006: 206,5/100.000 Einwohner, im übrigen Russland ca. 83,1, im angrenzenden Westsibirien ca.131,5/100.000; für die Prävalenzzahlen vgl. Abb. 13). Es wird vermutet, dass die tuvinische Ureinwohnerschaft eine genetische Prädisposition für die Empfänglichkeit der Tuberkulose hat. Erste genetische Studien zur Charakterisierung des HLA-Typs (Central Tuberculosis Research Institut, CTRI, in Moskau) und zur Identifizierung von Polymorphismen in Genen der zellulären Immunantwort (Institute for Molecular Genetics, Siberian State Medical University, SSMU, in Tomsk; vgl. (Freidin und andere, 2006)) legen dies nahe. Die vorläufigen Ergebnisse beider Studienansätze lassen genetische Unterschiede im Vergleich zur (kaukasischen) russischen Bevölkerung vermuten, ihre Relevanz für eine höhere Empfänglichkeit der Tuberkulose konnte bisher allerdings noch nicht erbracht werden.

Die im Rahmen dieser Promotionsarbeit durchgeführte prospektive epidemiologische Studie liefert Daten zur Tuberkulosesituation in Tuva, die Aufschlüsse geben über die sozioökonomische Situation sowie den Vergleich der verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Durch Vergleich mit den Studienergebnissen zur Genetik sollen mögliche Confounder für die genetischen Untersuchungen identifiziert bzw. ausgeschlossen werden. Wichtigstes Ziel der prospektiven Studie war jedoch die Gewinnung grundlegender Informationen, deren Auswertung direkt in Empfehlungen zur Verbesserung der Prävention und Diagnostik der Tuberkulose in Tuva umgesetzt werden können (s.u., Kapitel 7.4.2 und 7.4.3).

6.3.2 Epidemiologische Situation

Vom 9. bis zum 14. März 2008 konnte eine Anbahnungsreise in die Autonome Republik Tuva unternommen werden, deren Inhalte seit ca. einem Jahr schriftlich vorbereitet wurden und deren Finanzierung dankenswerterweise die DFG übernommen hat. Während des Aufenthaltes in Tuva konnte ein Letter of intent unterzeichnet werden. Darüber hinaus konnten mit den Tuberkuloseärzten des Zentralkrankenhauses in der Hauptstadt Kysyl die bereits vorhandenen aktuellen epidemiologischen Daten aufbereitet werden und die prospektive epidemiologische Studie auf den Weg gebracht werden (s.u., Kapitel 6.3.3 und zu den Methoden 5.3.4). Der Erhebungszeitraum für die Datengewinnung wurde auf 1. April bis 30. Juni 2008 festgelegt.

6.3.2.1 Allgemeine Situation

Folgendes aktuelle Bild der epidemiologischen Situation konnte aufgrund der Datenlage in Kysyl erarbeitet werden.

In den letzten 5 Jahren sind die meisten Kennziffern in Tuva leicht zurückgegangen (s. Tabelle 2). Die Gesamtrate ist um 16,9 % gesunken (von 220,6 pro 100.000 Einwohner 2003 auf 183,3 im Jahr 2007), die Tuberkuloserate bei Kindern ist um 28,3 % gesunken (von 56,1 auf 40,2 pro 100.000 Einwohner). Die TB-Prävalenz ging um 38% zurück (von 1037,3 auf 643,1).

Tabelle 2: Tuberkulosekennziffern in der Autonomen Republik Tuva in den Jahren 2003 bis 2007

Kennziffer	2004		2005		2006		2007		Veränderung in %	
	absolute Zahl	pro 100 000 Einwohner	Vergleich zu 2006	Vergleich zu 2003						
TB-Inzidenz	687	224,3	655	212,9	637	206,5	567	183,3	-11,3	-16,9
TB- Prävalenz	2558	834,7	2174	706,6	2028	657,4	1990	643,1	-2,2	-38,0
TB-Rate bei Kindern	45	51,6	36	42,2	30	36,0	33	40,2	+11,6	-28,3
Sterberate (Mortalität)	220	71,8	224	72,8	201	65,1	226	73,0	+12,2	+15,1

Der Rückgang bei den Kennziffern könnte mehrere Ursachen haben, u.a.:

- eine Intensivierung der prophylaktischen Arbeit und der Frühdetektion der Tuberkulosepatienten (active case finding, vgl. Kapitel 1.2.9.2);
- eine erfolgreiche Therapie, aber auch eine erhöhte Sterberate, sodass die Behandlungsdauer der Tuberkulosepatienten insgesamt reduziert werden konnte;
- eine verbesserte sozioökonomische Situation der Bevölkerung

Nach Auswertung der Daten zur Frequenz der Vorsorgeuntersuchungen konnte in der Tat festgestellt werden, dass der Umfang der prophylaktischen Untersuchungen zunahm und mit 83,2% an den Tuberkulosepatienten, die durch diese Untersuchungen identifiziert wurden, einen der höchsten Werte in der Russischen Föderation erreichte. Zwar sind die prophylaktischen Untersuchungen im letzten Jahr etwas gesunken (77,6% der Tuberkulosepatienten wurden auf diese Weise im Jahr 2007 detektiert; das sind insgesamt 17.307 Untersuchungen weniger, darunter 13.675 weniger Röntgenuntersuchungen, 3.499 weniger Tuberkulindiagnostik und

133 weniger Ziel-Neelsen-Untersuchungen) – dennoch handelt es sich bei den Vorsorgeuntersuchungen um die wirksamste Methode, die Tuberkulose in Tuva zu bekämpfen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Umfang der prophylaktischen Untersuchungen zur aktiven Detektion von Tuberkulosepatienten in den Jahren 2005 bis 2007

Methode der Vorsorgeuntersuchung	2005		2006		2007	
	absolute Zahl	%	absolute Zahl	%	absolute Zahl	%
Röntgenuntersuchung (ab 15. Lebensjahr), insgesamt, davon:	165415	74,4	169763	76,3	156088	68,7
- mit stationären Anlagen	106590		116246		117109	
- mit mobilen Anlagen	58825		53517		38379	
Tuberkulindiagnostik bei Kindern von 1 bis 14 Jahren	73898	98,0	74191	98,5	70692	94,1
Sputumuntersuchungen	8709		7827		7694	
untersucht insgesamt (ab dem ersten Lebensjahr)	248022	82,2	251781	83,2	234474	77,6
in der Sibirischen Föderalregion		62,9		65,7		
in der Russischen Föderation (Daten für 2005)		58,2				

Die Vorsorgeuntersuchungen zum active case finding stellen nach herkömmlichen, noch aus Sowjetzeiten übernommenen Vorschriften die wichtigste Säule in der Tuberkulosedagnostik dar. Der leichte Rückgang im Jahr 2007 in der Abdeckung der Bevölkerung wird folgenden Ursachen zugeschrieben:

- Einige mobile Röntgenanlagen sind 2007 ausgefallen, sodass einige der 17 Rayons nicht mehr vollständig abgedeckt werden konnten. Eine Reparatur war mangels finanzieller Ressourcen nicht möglich.
- In manchen Rayons konnten wegen Benzinmangels nicht alle Dörfer angefahren werden.
- Der Rückgang in der Tuberkulin-Hauttest-Diagnostik war auf eine ausbleibende Lieferung von ausreichend Tuberkulin an die Autonome Republik Tuva zurückzuführen.
- In einigen Rayons wurden die Verdachtsfälle von den Allgemeinmedizinern nicht an die Tuberkulose-Dispensaires weiterverwiesen.

Trotz des Rückgangs der Tuberkulosezahlen in Tuva in den letzten Jahren (Tabelle 2) bleibt die epidemiologische Situation der Tuberkulose schwierig: Immer noch sind die Tuberkulosezahlen die höchsten innerhalb der Russischen Föderation und auch höher als diejenigen in der Sibirischen Föderalregion (SbFR, für die Prävalenz vgl. Abb. 12). Die neuesten Zahlen für das Jahr 2007 zeigen, dass die Inzidenz (183,3/100.000) immer noch 2,2mal höher ist als im übrigen Russland (83,1; Tabelle 3). Die Kindertuberkulosesterberate ist sogar 2,4mal höher (40,2 im Vergleich zu 16,4), die Tuberkulosesterberate ist 3,4mal höher (73 im Vergleich zu 21,1).

Der Geschlechtervergleich zeigt, dass die TB-Inzidenz bei Männern durchschnittlich 4,8% höher ist als bei Frauen. In der gesamten Russischen Föderation ist die Inzidenz bei Männern etwa 69,2% höher. Der relativ höhere Anteil von Frauen unter den Tuberkulosepatienten in Tuva kann durch die Lebensweise erklärt werden. Frauen übernehmen traditionell (seit der Antike) sämtliche typisch männlichen Arbeiten (Jagd, Bergbau, Kraftfahrerberufe etc.), was sie auch einem ähnlich hohen Übertragungsrisiko für Tuberkulose aussetzt.

Die meisten Tuberkulosepatienten finden sich in der Altersgruppe von 25-34 Jahren, ca. 29,1%. An zweiter Stelle steht die Altersgruppe 18-24 Jahre (24,5%) und an der dritten die der 35-44-Jährigen (18,7%). Insgesamt sind 72,3% der Patienten in der Altersgruppe zwischen 18 und 44 Jahre zu finden.

Zahlen für das Jahr 2006 zeigen, dass 63% aller Tuberkulosepatienten in Tuva ohne Erwerbsarbeit waren. Die Arbeitslosenquote wird seitens des tuvinischen Gesundheitsministeriums auf ca. 20 bis 25% der Bevölkerung geschätzt.

Tabelle 4: Vergleich der Tuberkulosezahlen der Autonomen Republik Tuva mit denen Gesamt-russlands und der Sibirischen Föderalregion im Jahr 2007

Kennziffer	Tuva	Russische Föderation	Sibirische Föderalregion (SbFR)
TB-Inzidenz	183,3	83,1	131,5
Kinder-TB-Rate	40,2	16,4	30,8
Sterberate	73	21,1	31,5

Im Jahr 2007 wurden 567 neue Fälle identifiziert, das sind 70 Patienten weniger als noch 2006. Die Tuberkuloseinzidenz ist damit um 11,3% gesunken. Betrachtet man nur die jungen Patienten (bis 29 Jahre), dann beträgt der Rückgang sogar 12,1%. Die Kindertuberkulose-Rate ist angestiegen von 30 auf 33 Fälle (11,6%). Der Anstieg der TB-Inzidenz wurde in den Rayonen Ovyrsky und Dzun-Khemchinsky festgestellt, besonders hoch bleibt sie im Barun-Khemchinsky Rayon (Nr. 3, Tabelle 5). Die Hauptstadt Kysyl hat die höchste Kindertuberkulose-Rate.

Tabelle 5: Tuberkulosezahlen in den 17 Rayons der Autonomen Republik Tuva sowie in der Hauptstadt Kysyl in den Jahren 2006 und 2007

No.	Rayon	2006			2007			Veränderung in %
		absolute Zahl	davon Kinder	pro 100000 Einwohner	absolute Zahl	davon Kinder	pro 100000 Einwohner	
1	Mongun-Taiginsky	13	1	212,3	4	-	65,0	-69,4%
2	Bai-Tanginsky	29	1	238,4	26	3	212,5	-10,8%
3	Barun-Khemchinsky, davon	101	4	392,8	99	4	382,0	-2,7%
	Barun-Khemchinsky (Siedlung)	36	1	296,9	45	-	369,7	+24,5%
	Ak-Dovurak (Stadt)	65	3	478,5	54	4	391,5	-18,2%
4	Ovyrsky	1	-	12,8	7	1	88,6	+ в 7 раз
5	Sut-Kholsky	14	-	165,3	7	-	81,5	-50,6%
6	Dzun-Khemchinsky	36	3	173,8	50	3	241,0	+38,7%
7	Chaa-Kholsky	11	1	172,5	8	1	124,6	-27,7%
8	Ulug-Khemsky	43	4	223,2	35	2	182,0	-18,5%
9	Chedi-Kholsky	18	-	228,7	14	1	176,8	-22,7%
10	Tandinsky	22	2	163,7	19	-	142,3	-13,0%
11	Tes-Khemsky	13	-	143,3	14	1	151,1	+ 1 сл.
12	Erzinsky	17	-	202,1	12	1	142,4	-29,5%
13	Kaa-Khemsky	36	1	286,0	18	2	142,0	-50,4%
14	Piy-Khemsky	22	1	199,0	18	1	162,2	-18,5%
15	Todjinsky	18	-	297,8	13	1	214,5	-27,8%
16	Kysylsky	55	2	245,4	56	4	241,8	- 1 сл.
17	Tere-Kholsky	7	-	382,1	2	-	109,9	-71,3%
18	Kysyl (Stadt)	181	10	165,8	165	8	152,4	-8,1%
Insgesamt in Tuva		637	30	206,5	567	33	183,3	-11,3%
Kindertuberkulose-Rate			30	36,0		33	40,2	+11,6%
TB-Inzidenz im Jahr 2006				206,5				
in der Sibirischen Föderalregion (SbFR) im Jahr 2006				131,5				
in der Russischen Föderation im Jahr 2006				83,1				

Die Tuberkulosefälle des Jahres 2007 teilen sich nach klinischen Formen auf wie folgt:

- 60,7% waren sputumpositiv (2006 waren es 54%);
- Anteil destruktiver Formen der Tuberkulose: 51,9% (2006: 44,6%);
- Aufteilung nach Tuberkuloseformen:
 - Herdtuberkulose: 17,9%;
 - infiltrative Tuberkulose: 55,1%;
 - disseminierte Tuberkulose: 7,6%;
 - Miliartuberkulose: 0,8%,
 - Tuberkulome: 4,9%;
 - kavernöse Tuberkulose: 0,2%,
 - verkäsende Lungentuberkulose: 1,5%;
 - zirrhotische Tuberkulose: 0,2%;
- schwere Verlaufsformen (Landouzy-Sepsis etc.): 2,9% (2006: 3,4 %; in der Sibirischen Föderalregion 2,9%).

6.3.2.2 Multiresistente Tuberkulose

Der Anteil der multiresistenten Tuberkulosen ist in Tuva angestiegen, wie auch in der übrigen Russischen Föderation. Die Zahl der sputumpositiven MDR-Patienten stieg von 12,5% im Jahr 2002 auf 18,5% 2007. Allerdings ist diese Zunahme der MDR-Tuberkulosezahlen auch auf eine verbesserte mikrobiologische Diagnostik zurückzuführen. Anlässlich des Besuches in Tuva im März 2008 konnte das zentrale Tuberkulose-Labor in Kysyl evaluiert werden. Die Zahlen zu durchgeführten Untersuchungen und zu den Ergebnissen der Empfindlichkeitsprüfungen legen diese Vermutung nahe. Die Qualität der diagnostischen Arbeit vor Ort ist sehr gut (vgl. WHO Recommendations on Diagnosing TB, (Ridderhof , Humes und Boula-libal, 2006)), und es wird derzeit geprüft, welche Investitionen notwendig sind, um das Tuberkuloselabor auf die Einführung einer Flüssigkulturtestung vorzubereiten. Dies würde die Qualität weiter verbessern und die Zeit bis zu verwertbaren Ergebnissen signifikant verkürzen.

6.3.2.3 Tuberkulose in den Gefängnissen

Eine hohe TB-Inzidenz wird aus den Gefängnissen in Tuva gemeldet, die Rate betrug 2006 2871 pro 100.000 Einwohner, das ist 13,9mal höher als im Zivildesektor der Republik Tuva. 20,9% der Tuberkulosepatienten in Tuva stammen ursprünglich aus den Gefängnissen.

In den letzten fünf Jahren wurden aus anderen Gefängnissen der Russischen Föderation insgesamt 604 Tuberkulosekranke in tuvinische Gefängnisse überstellt. Davon waren ca. 80 bis 85% sputumpositiv (!).

6.3.2.4 Mortalitätsrate

Die Sterberate ist in 6 Rayonen gesunken, in 3 Rayonen und Kysyl ist sie etwa unverändert geblieben und in 8 Rayonen angestiegen: Mongun-Taiginsky, Bay-Tanginsky, Barun-Khemchinsky, Ovyrsky, Chaa-Kholsky, Tandinsky, Kysylsky, Ulug-Khemsy, Ak-Dovurak. Die höchste Sterberate wurde in den folgenden Rayonen registriert: Bay-Tayginsky, Ovursky, Kysylsky. Von 226 Patienten, die an Tuberkulose gestorben sind, hatten 212 Patienten chronische Formen (93,8%), davon wurden 7 Patienten aus dem Gefängniskrankenhaus in das Tuberkulose-Dispensaire in Kysyl verlegt. Weitere 7 sind in den Gefängnissen gestorben (Tabelle 6).

Tabelle 6: Sterberaten in der Autonomen Republik Tuva in den Jahren 2006 und 2007

Nr.	Rayon	2006		2007		Veränderung
		absolute Zahl	pro 100.000 Einwohner	absolute Zahl	pro 100.000 Einwohner	
1	Mongun-Taiginsky	-	-	2	32,6	+ 2 Fälle
2	Bai-Tanginsky	8	65,8	13	106,2	+61,4%
3	Barun-Khemchinsky, davon	37	143,9	45	173,3	+20,4%
	Barun-Khemchinsky (Siedlung)	18	148,4	19	156,1	+ 1 Fall
	Ak-Dovurak (Stadt)	19	139,9	25	188,5	+34,7%
4	Ovyrsky	-	-	4	50,6	+ 4 Fälle
5	Sut-Kholsky	2	23,6	2	23,3	keine neuen Fälle
6	Dzun-Khemchinsky	23	111,0	19	91,4	-17,6%
7	Chaa-Kholsky	6	94,1	9	140,2	+48,9%
8	Ulug-Khemsy	13	67,5	14	72,6	+ 1 Fall
9	Chedi-Kholsky	6	76,2	6	75,8	6 neue Fälle
10	Tandinsky	9	67,0	8	59,9	- 1 Fall
11	Tes-Khemsy	7	77,1	5	53,9	-30,0%
12	Erzinsky	4	47,5	3	35,6	- 1 Fall
13	Kaa-Khemsy	7	55,6	4	31,6	-43,2%
14	Piy-Khemsy	10	90,5	8	72,1	-20,3%
15	Todjinsky	8	132,4	8	132,0	keine neuen Fälle.
16	Kysylsky	13	58,0	26	112,2	verdoppelt
17	Tere-Kholsky	2	109,2	1	54,9	- 1 Fall
18	Kysyl (Stadt)	42	38,5	42	38,7	keine neuen Fälle
	UIN (Gefängnisse)	4		7		
Insgesamt in Tuva		201	65,1	226	73,0	+12,2%
in der Sibirischen Föderalregion im Jahr 2006			31,5			
in der Russischen Föderation im Jahr 2006			21,1			

6.3.3 Prospektive Studie zur Tuberkulose-Inzidenz

Um neben den bereits erhobenen und zusammengetragenen epidemiologischen Daten noch weitere über die Begleitumstände einer Übertragung des Tuberkuloseerregers sowie über die Lebensumstände der Tuviner und ihrer aus dem übrigen Russland stammenden Mitbürger zu erhalten, wurde eine prospektive Studie geplant (vgl. Coker et al., 2006, (Coker und andere, 2006)). Dazu sollten in dem Zeitraum vom 1. April bis zum 30. Juni 2008 alle neuen Tuberkulosefälle erfasst werden. Nach den bisher vorliegenden Daten (vgl. Tabellen 1 und 4) wurde die Studie für einen Rücklauf von etwa 150 bis 200 Fällen im Beobachtungszeitraum geplant. In einem Seminar wurden anlässlich des ersten Arbeitsbesuches in Tuva im März 2008 sämtliche Tuberkuloseärzte und –feldscher aus den 17 Rayons in die Hauptstadt Kysyl eingeladen und bezüglich des zu verwendenden Fragebogens instruiert (s.o., Kapitel 5.3.4.2). Die Erfassung der neuen Fälle sollte über alle entsprechenden Einrichtungen in der Peripherie erfolgen und dann im zentralen Tuberkulosekrankenhaus in Kysyl vervollständigt werden (insbesondere zum Therapieverlauf und zur mikrobiologischen Diagnostik).

Die Diskussion der Daten aus der prospektiven Studie soll zusammen mit den tuvinischen Kooperationspartnern erfolgen. Im November 2009 wurden die Ergebnisse der Auswertung von Tuvinern und deutschen Kooperationspartnern auf einer Konferenz des Koch-Metschnikow-Forums in Novosibirsk vorgestellt. Darüber hinaus wurden die möglichen Konsequenzen aus den Ergebnissen für die Tuberkulosekontrolle in Tuva diskutiert und praktische Empfehlungen abgeleitet.

Zeitplan der prospektiven Studie

2007:	Verhandlungen mit dem tuvinischen Gesundheitsministerium über die Erlaubnis; positive Voten der Ethikkommissionen
Nov. 2007 bis Feb. 2008	Vorbesprechung des Fragebogens und der Inhalte mit den verantwortlichen Tuberkuloseärzten in Kysyl und Probelauf
März 2008	Seminar für Tuberkuloseärzte und Feldscher der 17 Rayons
1. April – 30. Juni 2008	Durchführung der prospektiven Studie, Datensammlung

Juli bis Sept. 2008	Vervollständigung der mikrobiologischen Daten
Juli 2008 bis Jan. 2009	Verhandlungen mit dem Föderalen Tuberkuloseinstitut in Novosibirsk, dem Föderalen Gesundheitsministerium der Russischen Föderation und dem tuvinischen Gesundheitsministerium über die Freigabe der gewonnenen Daten
Jan. und Feb. 2009	Auswertung, Analyse und Interpretation

6.3.3.1 Rücklauf der Fragebögen

Im Beobachtungszeitraum wurden 212 Patienten im gesamten Gebiet der Autonomen Republik Tuva neu erfasst. Die verantwortlichen Feldscher und Ärzte der 17 Rayons übermittelten die klinischen Daten an das zentrale Tuberkulosekrankenhaus in Kysyl. Von den 212 Fragebögen gelangten 210 in die Auswertung (99,1%), zwei gingen verloren. Ein Datenabgleich mit dem Ministerium für Gesundheit in Tuva ergab, dass im zweiten Quartal 2008 auch dorthin 212 neue Tuberkulosepatienten gemeldet wurden. Die 210 auswertbaren Fragebögen waren vollständig ausgefüllt und enthielten Informationen zu allen Fragen (inklusive "keine Angaben"; s. Kapitel 5.3.4.2).

6.3.3.2 Beschreibende statistische Auswertung

Von den 210 neuen Tuberkulosepatienten waren 108 weiblich und 102 männlich. Das Durchschnittsalter der weiblichen Tuberkulosepatienten betrug 34,8 Jahre \pm 15,3 (Minimum 1,5 Jahre, Maximum 78 Jahre). Das Durchschnittsalter der männlichen Tuberkulosepatienten betrug 34,7 Jahre \pm 16,0 (Minimum 1 Jahr, Maximum 69 Jahre). Unter den weiblichen Tuberkulosepatienten befanden sich 16 Minderjährige (< 18 Jahre), unter den männlichen 11.

Abb. 14 zeigt die Verteilung der männlichen und weiblichen Tuberkulosefälle auf die verschiedenen Altersgruppen (Einteilung nach (Robert Koch-Institut, 2009)).

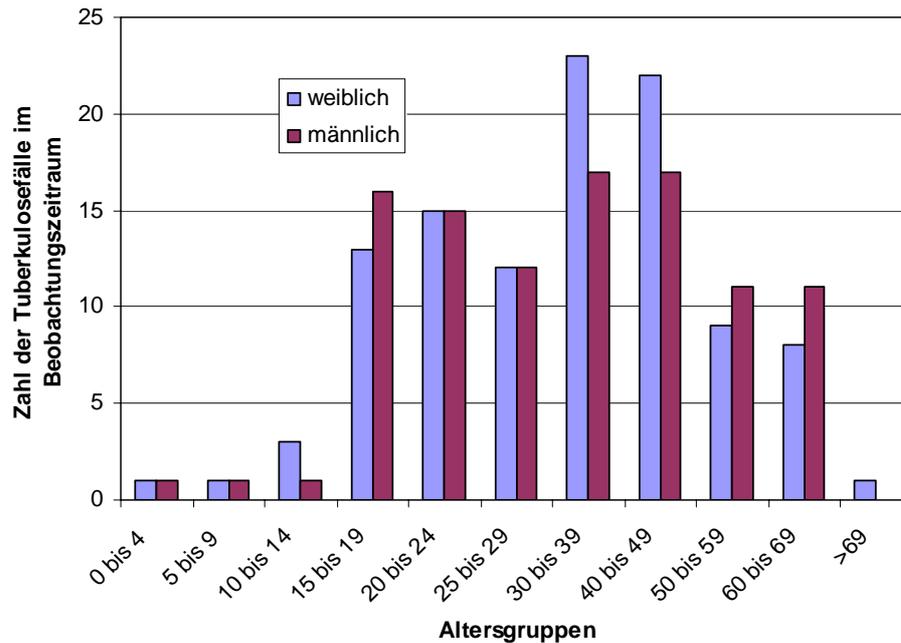


Abb. 14, Verteilung der durch die prospektive Studie erfassten Patienten auf die verschiedenen Altersgruppen

Die meisten Patienten gehörten der Ureinwohnerschaft der Tuviner an und waren auch in Tuva geboren. 18 Patienten (8,6%) hatten einen anderen ethnischen Hintergrund, 8 weibliche Patienten (7,4%; Durchschnittsalter 40,3 Jahre \pm 18,6) und 10 männliche Patienten (9,8%; Durchschnittsalter 49,3 Jahre \pm 14,0). Von den 18 Patienten mit nicht-tuvinischem ethnischen Hintergrund waren 15 Russen, 14 waren in Tuva geboren. Die vier zugezogenen, nicht in Tuva Geborenen stammten aus dem russischen Kernland, aus Khakassien, Armenien und Kasachstan.

Von den 210 erfassten Patienten hatten 12 (5,7%) eine Vorgeschichte mit einem Gefängnisarrest, alles männliche Patienten tuvinischer Abstammung (Durchschnittsalter 42,2 Jahre \pm 5,7). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Gefängnis betrug 2,8 Jahre \pm 1,4 und lag beim Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus im Schnitt bereits 13,8 Jahre \pm 4,9 zurück.

Die Wohnverhältnisse der Tuberkulosepatienten in der Autonomen Republik Tuva wurden ebenfalls mit dem Fragebogen erfasst und in der Auswertung in mehrere Kategorien eingeteilt:

- gut: eigenes Haus oder Wohnung mit 2 oder mehr Zimmern für eine Familie; Ein-Zimmer-Wohnung oder –Haus für Alleinstehende;
- mittel: Ein-Zimmer-Haus oder –Wohnung für Familien
- schlecht: marode Baussubstanz, beengte Verhältnisse (Bedingungen wie unter mittel)
- Wohnheim, Internat
- Obdachlosigkeit
- Nomadentum
- keine Angaben

In Abb. 15 ist die Verteilung der Tuberkulosepatienten auf die verschiedenen Kategorien dargestellt.

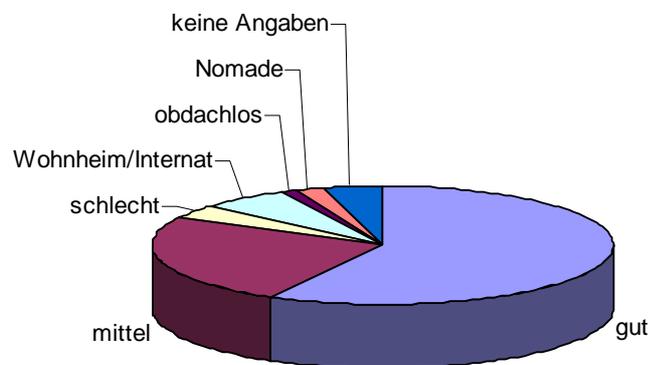


Abb. 15, Verteilung der Tuberkulosepatienten auf die Wohnverhältnisse: gut: 122 (58,1%); mittel: 52 (24,8%); schlecht: 8 (3,8%); Wohnheim/Internat: 13 (6,2%); obdachlos: 2 (1%); Nomaden: 4 (1,9%); keine Angaben: 9 4,3%).

Der höchste erreichte Bildungsabschluss wurde erfasst und in der Auswertung in folgende Kategorien eingeteilt:

- kein Abschluss: 56 Tuberkulosepatienten (26,7%); davon waren 30 noch Schüler/innen, 4 Kleinkinder und zwei aufgrund geistiger Behinderung nicht ins normale Ausbildungssystem integriert.
- Berufsausbildung/Berufsschule: 55 Patienten (26,2%);
- Abitur/Hochschulreife: 92 Patienten (43,8%);
- abgeschlossenes Hochschulstudium/akademische Ausbildung: 7 Patienten (3,3%).

Abb. 16 zeigt die Verteilung der Tuberkulosepatienten auf die verschiedenen Bildungsabschlüsse.

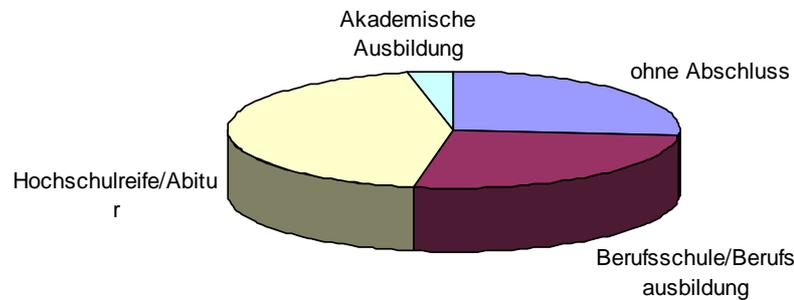


Abb. 16, Verteilung der Tuberkulosepatienten auf verschiedene Bildungsabschlüsse: kein Abschluss: 56 (26,7%); Berufsausbildung/Berufsschule: 55 (26,2%); Abitur/Hochschulreife: 92 (43,8%); abgeschlossenes Hochschulstudium/akademische Ausbildung: 7 (3,3%).

72 Tuberkulosepatienten waren zur Zeit der Diagnosestellung erwerbslos, das entspricht einer Rate von 34,3%. Unter den Patienten befanden sich 26 Schüler und vier Kinder, die noch nicht in die Schule gehen. 43 Tuberkulosepatienten (20,5%) bezogen zum Zeitpunkt der Tuberkuloseerkrankung bereits Rente. Unter den ausgeübten Berufen der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erwerbstätigen Patienten sind alle Berufsfelder ohne Häufung vertreten, z.B. Traktorist, Köchin, Beamter, selbständiger Unternehmer, Autoschlosser, Techniker/Ingenieur, Zahnärztin, Lehrerin.

188 Tuberkulosepatienten machten Angaben zu ihrem monatlichen Einkommen (Erwerbseinkommen bzw. Rente oder Sozialhilfe für Alleinstehende und Familien); 22 machten keine Angaben. Das mittlere Einkommen lag bei 7.067 R \pm 5877 (umgerechnet 202 € \pm 168). Die niedrigsten Beträge (110, 220 und 340 R, umgerechnet ca. 6,40€) waren Sozialhilfe, die in anderen Fällen aber auch bis zu 4000 R betragen kann. Die höchsten Einkommen (ca. 30.000 R, umgerechnet 857 €) bekamen ein Gefängnisbeamter, ein Taxifahrer und ein Fahrer russischer Abstammung.

Die unterschiedlichen Einkommen der 7 Patienten mit akademischer Ausbildung verdeutlichen anschaulich die Diskrepanz zwischen Ausbildung und monatlichem Einkommen:

Jurist, 37, arbeitslos; 1000 R

Jurastudent, 20, in der Ausbildung; 14.000 R

Kunstlehrerin, 61, an Schule tätig; 20.000 R

Pädagogin, 26, als Sozialarbeiterin tätig; 25.000 R

Pädagogin, 66, seit Unfall Invalidenrente; 6.000 R

Wirtschaftswissenschaftler, 43, Steuerbeamter; 23.000 R

Zahnärztin, 44, in eigener Praxis tätig; 24.000 R.

Von den 210 mit dem Fragebogen erfassten Tuberkulosepatienten erhielten 40 eine Rente (Alters- oder Invalidenrente). Auch hier konnten große Unterschiede im monatlichen Einkommen festgestellt werden: von 1440 (Minimum) bis 8350 (Maximum; Mittelwert 4452 R \pm 1685).

Von den 210 Tuberkulosepatienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose 72 arbeitslos und 51 in einem Beschäftigungsverhältnis stehend. Die übrigen Patienten befanden sich entweder in Ausbildung oder erhielten Rente.

Arbeitslosigkeit, Wohnverhältnisse oder Berentung stellen keine Risikofaktoren dar hinsichtlich der Schwere der Tuberkuloseerkrankung (gemessen am Anteil destruktiver Formen; OR < 1,1).

6.3.3.3 Klinische und mikrobiologische Analyse der Tuberkulosefälle

Klinische Diagnose

Die 210 Tuberkulosefälle der prospektiven Studie teilen sich nach klinischen Formen auf wie folgt (in Klammern sind die offiziellen Zahlen der Jahre 2006 und 2007 aufgeführt):

- 85 von 193 untersuchten Fällen (44%) waren sputumpositiv
(2006: 54%; 2007: 60,7%)
- Anteil destruktiver Formen
der Tuberkulose: 73 Fälle (34,7%) (2006: 44,6%; 2007: 51,9%)
- Aufteilung nach Tuberkuloseformen:
 - Herdtuberkulose: 32 Fälle (15,2%) (2007: 17,9%)
 - infiltrative Tuberkulose: 109 Fälle (51,9%) (2007: 55,1%)

- disseminierte Tuberkulose: 18 Fälle (8,6%) (2007: 7,6%)
- Miliartuberkulose: 3 Fälle (1,4%) (2007: 0,8%)
- Tuberkulome: 14 Fälle (6,7%) (2007: 4,9%)
- fibrokavernöse Tuberkulose: 11 Fälle (5,2%)(2007: 0,2%)
- verkäsende Lungentuberkulose: 1 Fall (0,5%)(2007: 1,5%)

Darüber hinaus wurden folgende extrapulmonale Tuberkulosefälle registriert:

- Knochentuberkulose (Gelenke, Wirbelkörper etc.): 9 Fälle (4,2%);
- Lymphknotentuberkulose: 8 Fälle (3,8%);
- Darmtuberkulose: 4 Fälle (1,9%);
- Tuberkulöse Pleuritis: 1 Fall (0,5%).

Mikrobiologische Diagnostik

Von den 210 Tuberkulosepatienten wurden Sputumproben nur von 193 Fällen mikroskopisch untersucht. In 11 Fällen erfolgte überhaupt keine Mikroskopie, in 6 Fällen wurden alternative Methoden angewendet: histologische Untersuchungen, Magensaftuntersuchungen sowie direkt Kulturen. Von den 193 untersuchten Sputumproben waren 108 mikroskopisch negativ, in 75 Fällen nach Gaffky einfach positiv (+), in 6 Fällen zweifach positiv (++) und in 4 Fällen dreifach positiv (+++).

Die Gaffky-Skala teilt den im mikroskopischen Präparat sichtbaren Keimgehalt an Tuberkuloseerregern in 10 verschiedene Stufen (1. Stufe [+]: ein bis vier Organismen im gesamten Präparat; 10. Stufe: ca. 100 Organismen pro Gesichtsfeld bei 1000x Vergrößerung).

Die Patienten wurden einer Diagnostik und Therapie zugeführt durch active (Screening der Bevölkerung durch Röntgenreihenuntersuchung und Tuberkulintestungen, vgl. Kapitel 6.3.2.1 und Tabelle 3) und passive case finding (Patienten kommen von selbst mit Beschwerden zum Arzt). 110 Patienten (52,4%) wurden durch active case finding aufgenommen, 100 (47,6%) durch passive case finding.

Von den 85 Patienten mit positivem mikroskopischem Befund, also mit sehr wahrscheinlicher aktiver Lungentuberkulose, wurden 50 durch passive case finding und 35 durch active case finding detektiert. Umgekehrt wurden von den 108 mikroskopisch negativen, aber als Tuberkulosepatienten aufgenommenen und

behandelten, 35 durch passive und 73 durch active case finding gefunden. Die folgende Übersicht zeigt die Assoziation zwischen active/passive case finding und mikroskopischem Lungenbefund:

Tabelle 7: Assoziation von Case-Finding-Methode und Sputumpositivität

	mikroskopisch positiv	mikroskopisch negativ	Summe
passive case finding	50	35	85
active case finding	35	73	108
Summe	85	108	

Von den 100 durch passive case finding detektierten Patienten wurden 10 nicht mikroskopisch untersucht; bei 5 Patienten wurden andere Untersuchungen durchgeführt (Histologie, Magensäure etc., s.o.). Von den 110 durch active case finding detektierten Patienten wurde 1 Patient nicht mikroskopisch untersucht, ein weiterer mit alternativen Methoden (s.o.).

Während active und passive case finding die Art der Detektion in zwei Hauptgruppen unterteilt, nämlich ob die Patienten durch Screeningmaßnahmen gefunden wurden oder aufgrund von Beschwerden selbst den Arzt aufsuchten, wurden im Fragebogen durch Kontrollfragen diese Angaben zum einen verifiziert und zum anderen weiter differenziert. Danach suchten 88 Patienten mit typischen Beschwerden von selbst einen Arzt oder ein Tuberkulose-Dispensaire auf; 6 wurden mit schwerwiegenden Beschwerden in der Notfallaufnahme aufgenommen (meistens Bluthusten und andere tuberkulosebedingte lebensbedrohliche Situationen). 116 Patienten wurden mit Hilfe von Kontrolluntersuchungen detektiert: 77 durch eine Röntgenreihenuntersuchung, 2 durch einen positiven Tuberkulinhauttest, 25 durch Kontrolluntersuchungen bei Verdacht auf Exposition und 12 im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung nach nachgewiesenem Kontakt mit einem Indexpatienten.

In der Fragebogenstudie in Tuva wurden auch die Zeiten ermittelt zwischen ersten Beschwerden und Diagnose bzw. Beginn einer antituberkulotischen medikamentösen Therapie. Für die durch active case finding detektierten Patienten wurden ca. 1,5 Monate \pm 1,27 Intervall angegeben; für die durch passive case finding aufgenommenen Patienten dauerte es durchschnittlich 2,6 Monate \pm 1,99 bis zum Therapiebeginn. Von den 73 Tuberkuloseerkrankungen mit schweren Verläufen (destruktive Formen) wurden 43 durch passive case finding entdeckt, 30 durch active case finding.

Radiologische Diagnostik

Bei 195 der 210 Patienten wurden sowohl Sputumuntersuchung als auch Röntgenuntersuchung der Lunge durchgeführt. In 8 Fällen fand sich ein normaler Röntgenthorax. Von diesen 8 Fällen war einer sputumpositiv. Die klinischen Diagnosen dieser 8 Fälle umfassten 3 Darmtuberkulosen (davon 1 sputumpositiv); 3 Knochentuberkulosen; 2 Lymphknotentuberkulosen [die ohne Sputumuntersuchung, dafür aber mit histologischer o.a. Untersuchung diagnostizierten Patienten wiesen ebenfalls extrapulmonale Tuberkulosen auf (s.o.)].

Bei 187 der 195 Patienten fanden sich Auffälligkeiten im Röntgenbild, die auf eine Lungentuberkulose hindeuten könnten. Typische kavernöse Veränderungen (also tuberkulöse Läsionen mit Anschluss an lufthaltige Bronchien) fanden sich bei 82 Patienten, von denen 56 (68,3%) auch sputumpositiv waren. Von den 105 radiologischen Befunden ohne kavernöse Veränderungen waren 31 (29,5%) sputumpositiv. Tabelle 8 zeigt die Assoziation zwischen Sputumpositivität und radiologischen Veränderungen (OR = 5,14 [2,74; 9,65]):

Tabelle 8: Assoziation von Sputumpositivität und radiologischen Veränderungen

	radiologisch Kavernen nachweisbar	radiologisch Kavernen nicht nach- weisbar	Summe
mikroskopisch positiv	56	31	87
mikroskopisch negativ	26	74	100
Summe	82	105	

6.3.3.4 Weitere epidemiologische Auswertungen

Vorerkrankungen

Von den 210 Patienten hatten 43 bereits mindestens eine Tuberkuloseerkrankung in der Vorgeschichte, die im Durchschnitt $13,5 \text{ Jahre} \pm 12,6$ zurücklag (Minimum 2, Maximum 60 Jahre). Zwei Patienten hatten bereits zweimal eine aktive Tuberkulose, ein Patient sogar dreimal (ein 48-jähriger Alkoholiker mit fibrokavernöser Lungentuberkulose: 1987, 1996 und 2001). Zu den Diagnosen wurden folgende Angaben gemacht: Von den 43 Patienten mit Tuberkulosevorerkrankung hatten 36 eine Lungentuberkulose und 3 eine extrapulmonale Tuberkulose (2 Lymphknotentuberkulosen und 1 Knochentuberkulose). Unter den 36 Lungentuberkulosen fanden sich 14 infiltrative Tuberkulosen, 3 disseminierte, 2 herdförmige, 1 Fall von Pneumosklerose und ein Fall von exsudativer Pleuritis. Bei 5 Patienten mit Tuberkulose in der Vorgeschichte war die genaue Diagnose unklar.

Aufteilung der Lungentuberkulosen nach Tuberkuloseformen (soweit bekannt):

- Herdtuberkulose: 2 Fälle (5,6%)
- infiltrative Tuberkulose: 14 Fälle (38,9%)
- disseminierte Tuberkulose: 3 Fälle (8,3%)
- Tuberkulome: 1 Fall (2,8%)
- Pneumosklerose: 1 Fall (2,8%)

- exsudative Pleuritis: 1 Fall (2,8%)

Risikofaktoren

Unter den 210 Tuberkulosepatienten waren 29 Alkoholiker und 62 Raucher. Eine Assoziation der Risikofaktoren mit dem Schweregrad der Tuberkuloseerkrankung ergab folgende Verteilung der Tuberkulosepatienten mit Alkoholismus auf die Tuberkuloseformen:

Vergleich zur Gesamtpopulation

- Anteil destruktiver Formen
der Tuberkulose: 15 Fälle (51,7%) 73 Fälle (34,7%)
- Aufteilung nach Tuberkuloseformen:
 - Herdtuberkulose: 4 Fälle (13,8%) 32 Fälle (15,2%)
 - infiltrative Tuberkulose: 13 Fälle (44,8%)
109 Fälle (51,9%)
 - disseminierte Tuberkulose: 4 Fälle (13,8%)
18 Fälle (8,6%)
 - Tuberkulome: 2 Fälle (6,9%) 14 Fälle (6,7%)
 - fibrokavernöse Tuberkulose: 5 Fälle (17,2%)
11 Fälle (5,2%)

Der Risikofaktor Alkoholismus erhöht die Gefahr der Erkrankung an einer schweren Form der Tuberkulose (gemessen am Anteil destruktiver Formen; OR = 2,27 [1,03; 5,0]). Die Assoziation des Risikofaktors Rauchen ergab keine unterschiedliche Verteilung der Tuberkulosepatienten auf die verschiedenen Tuberkuloseformen im Vergleich zur Gesamtpopulation. Für bi- und multivariate Analysen war die Datenlage nicht ausreichend.

Die Angaben zur Abhängigkeit von intravenösen und anderen Drogen konnten nicht ausgewertet werden, da nur für einen Patienten eine Drogenabhängigkeit angegeben wurde (ein 42-jähriger obdachloser Alkoholiker mit fibrokavernöser Lungentuberkulose).

Begleiterkrankungen

Als Begleiterkrankungen konnten v.a. chronische Bronchitiden, Pankreatitiden und Arthritiden ermittelt werden. Bei 6 Patienten wurde zusätzlich zur Tuberkuloseerkrankung eine schwere psychische Erkrankung oder geistige Behinderung diagnostiziert, die einen Heimaufenthalt erforderlich machte. Neben chronischen Entzündungskrankheiten wurden kardiale Erkrankungen (Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck) oder akute Verletzungen (Schädel-Hirn-Trauma, Messerstichverletzungen) angegeben. Ein Vergleich mit den Schweregraden oder Formen der Tuberkuloseerkrankungen ergab keine Assoziationen.

BCG-Impfung

Die Auswertung der Fragebögen ergab bezüglich der durchgeführten BCG-Impfungen Angaben von 202 von 210 Tuberkulosepatienten. Von den 202 Patienten erhielten 90 eine Impfung (ohne Revakzination), 64 eine Impfung sowie eine weitere Revakzination, 19 Impfung plus zwei weitere Revakzinationen, und 1 Patient wurde nach der BCG-Impfung dreimal wiedergeimpft. Die Anzahl der BCG (Re-)Vakzinationen pro Patient konnte nicht mit verschiedenen Tuberkuloseformen korreliert werden.

Umgebungsuntersuchungen

Mögliche Kontaktpersonen der 210 Tuberkulosepatienten wurden hinsichtlich einer möglichen Infektion untersucht. Bis auf 2 Patienten wurden Angaben zu den untersuchten Kontaktpersonen gemacht. Bei den 208 Tuberkulosepatienten wurden in 196 Fällen (94,2%) Umgebungsuntersuchungen durchgeführt, meist innerhalb der Familie; bei Wohnheimbewohnern aber auch die Nachbarn, bei Schülern die Klassenkameraden etc. In 7 Fällen (3,4%) konnte die Umgebungsuntersuchung nicht durchgeführt werden, weil die Kontaktpersonen nicht zur Untersuchung erschienen. In 5 Fällen (2,4%) wurde keine Umgebungsuntersuchung durchgeführt, da der Indexpatient nachweislich allein wohnte. In 8 Fällen der 196 durchgeführten Umgebungsuntersuchungen (4,1%) konnte eine Übertragung/Infektion nachgewiesen werden (mit Hilfe von Tuberkulin-Hauttesten, Röntgen- und Sputumuntersuchungen), zumeist auf die im selben Haushalt wohnenden Kinder (5 von 8 Fällen). In einem Fall wurde eine Chemoprophylaxe an-

geordnet, in einem weiteren Fall konnten die Erreger im Sputum nachgewiesen werden, sodass mit einer Tuberkulosetherapie begonnen wurde.

Umgekehrt ließ sich in der Vorgeschichte von 74 Patienten ein vorausgegangener Kontakt zu mindestens einem anderen Tuberkulosepatienten nachweisen, zumeist zu Familienangehörigen mit offener Tuberkulose (in 55 Fällen; 74,3%). Bei 8 Tuberkulosepatienten (10,8%) konnten Freunde und Bekannte als möglicher Infektionsort identifiziert werden, in 5 Fällen (6,8%) die Nachbarschaft. In weiteren 5 Fällen (6,8%) wird eine Übertragung am Arbeitsplatz angenommen: 2 Patienten arbeiteten im Gefängnis, 1 Patientin als Sozialarbeiterin mit häufigem Kontakt zu sozial schwachen Familien, 1 Patientin als Köchin im TB-Krankenhaus, 1 Patientin in einem Camp für Goldwäscher. Ein Patient (1,4%) hat sich nachweislich als Gefangener im Gefängnis infiziert.

In dem Fragebogen sollten auch Angaben gemacht werden zum wahrscheinlichen Ort der Infektion, der sich aufgrund der Wohnverhältnisse und Lebensumstände des Patienten ergibt. In 201 Fällen konnten diese Angaben ausgewertet werden. Danach wurde in 96 Fällen (47,8%) die dörfliche Umgebung als Infektionsort angegeben, in 60 Fällen (29,9%) die Stadt/Wohnort, in 39 Fällen (19,4%) die eigene Familie, in 5 Fällen (2,5%) das Wohnheim/Internat und in einem Fall (0,5%) das Gefängnis.

7. Diskussion

7.1 Diskussion der Methoden; Limitationen der Studie

7.1.1 Allgemeine Anmerkungen

Die vorliegende Arbeit basiert in ihrem allgemeinen Teil zur Tuberkulosesituation in der Russischen Föderation bis auf einige Ausnahmen aus dem Russischen übersetzter Artikel auf dem Studium der englischsprachigen Literatur zur Thematik Tuberkulose in Russland. Diese Beschränkung war notwendig, da eine systematische Analyse und Auswertung der russischsprachigen Fachliteratur aus Gründen der Finanzierung und Machbarkeit leider nicht möglich war. Ein Gewinn weiterer wichtiger Aspekte und Informationen durch die systematische Auswertung der russischen Fachliteratur kann prinzipiell nicht ausgeschlossen werden. Allerdings kann von einer objektiven Abbildung der Situation in Russland in den untersuchten englischsprachigen Artikeln ausgegangen werden, zumal eine große Zahl russischer Tuberkulosespezialisten und Wissenschaftler an den Artikeln direkt beteiligt war. Die überwiegende Mehrheit der nicht-russischen Autoren war vor Ort in Russland im Rahmen von bi- und multilateralen Kontrollprojekten tätig.

7.1.2 Daten und Informationen zu Tuberkuloseprojekten und politischen Rahmenbedingungen in der Russischen Föderation

Die Gewinnung der Informationen und Dokumente erfolgte von den zuständigen Institutionen auf föderaler Ebene, diese spiegeln also die offizielle Wahrnehmung der Tuberkulosesituation in Russland wider und sind bezüglich ihrer Herkunft authentisch.

Die Analyse der Defizite in den Organisationsstrukturen wurde in Zusammenarbeit mit dem Föderalen Gesundheitsministerium, dem diesem unterstellten Institut für Epidemiologie und dem Ressourcenzentrum für Studien der Politik im Bereich HIV/AIDS vorgenommen. Eine weitere Einbeziehung von Tuberkuloseexperten war aus Zeit- und Kapazitätsgründen nicht möglich. Die Defizitanalyse bestätigt teilweise die Erkenntnisse der international publizierten Studien und gibt darüber hinaus Einblick in die Russland-interne Einschätzung der Lage zur Tuberkulosebekämpfung sowie in regionale Besonderheiten.

7.1.3 Datengrundlage

Für die vorliegende Arbeit wurden epidemiologische Daten überwiegend aus den Jahren 2006 und 2007 verwendet. Die Daten aus dem Jahr 2006 waren zum Zeitpunkt der Erstellung der Arbeit vollständig vorhanden. Mit vorläufigen Daten für das Jahr 2007 wurden die epidemiologischen Analysen für Russland auf föderaler Ebene und für die einzelnen Regionen in Kapitel 6.1 vorgenommen, sodass sich die Gesamtzahlen von den offiziell an die WHO gemeldeten und im jährlichen Bericht veröffentlichten Daten unterscheiden. Trotzdem wurde diese Analyse im Ergebnisteil verwendet, da Angaben zur Tuberkulose in den Gefängnissen und in einzelnen Regionen darauf beruhen. Größenordnung und die Vergleichbarkeit der Zahlen untereinander waren und sind hingegen gewährleistet.

7.1.4 Daten aus der Autonomen Republik Tuva

Für die vorliegende Arbeit konnten die Rohdaten der Meldungen innerhalb der Autonomen Republik Tuva genutzt werden (nach vorheriger Einholung des Einverständnisses des zuständigen föderalen Tuberkuloseinstitutes in Novosibirsk). Diese Daten geben einen wertvollen Einblick in Meldewesen und tatsächliche Situation der Tuberkulosekontrolle in der für diese Arbeit ausgewählten Beispielregion Tuva. Sie konnten nicht kontrolliert werden. Die prospektive Studie hat jedoch gezeigt, dass die über einen Zeitraum von drei Monaten erhobenen Daten die Jahreswerte in etwa bestätigten (für Gesamtinzidenz und Anteil der Kindertuberkulosefälle).

7.1.5 Prospektive Studie

Wie die systematische Untersuchung der epidemiologischen Daten und der Tuberkulosekontrolle auf föderaler Ebene in Russland sind auch die Studien zur Tuberkulosesituation in der Autonomen Republik Tuva die ersten ihrer Art in Russland, sodass auch die prospektive Studie als Pilotstudie zu verstehen ist. Der Fragebogen, der mit allen Beteiligten abgestimmt wurde, beinhaltet neben allgemeinen Fragen zur individuellen Tuberkuloseerkrankung auch Fragen zum sozialen und beruflichen Umfeld sowie zu möglichen Übertragungswegen (vgl. Kapitel 5.3.4.2). Er spart bewusst Fragen zu psychischen und lebensgeschichtlichen Aspekten aus, obwohl einige Angaben dazu in den Fragebögen von den Interviewern verzeichnet wurden. Auf diese sozialmedizinisch relevanten Fragen wurde ver-

zichtet, um eine Genehmigung der prospektiven Studie insgesamt durch die russischen Behörden nicht zu gefährden. Die allgemeine Skepsis gegenüber dem Fragebogen konnte nur in langwierigen Verhandlungen in Moskau (Gesundheitsministerium), Novosibirsk (föderales Tuberkuloseinstitut) und Kysyl (Tuva: lokales Gesundheitsministerium, Tuberkulosekrankenhaus und in der Peripherie arbeitende Phthisiater) überwunden werden. Die sozialmedizinisch relevanten Fragen hätten eine Durchführung der Studie unmöglich gemacht.

Der Fragebogen (Kapitel 5.3.4.2) enthält einige Gesundheitsindikatoren (vgl. Kapitel 2.1.3.4), zielt jedoch vornehmlich auf die Erhebung der Krankheitsindikatoren ab. Erst im Rahmen des Gesamtprojektes ist die zusätzliche Erhebung weiterer Gesundheitsindikatoren geplant.

Die prospektive Studie sah auch vor, als Grundlage für weitere mikrobiologisch-epidemiologische Untersuchungen im Rahmen des Gesamtprojektes (s. Kapitel 2.1) die mikrobiologischen Befunde der klinischen Isolate in Deutschland zu kontrollieren (Partner: Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel). Die mikrobiologischen Befunde liegen vor, allerdings konnten sie nicht extern qualitätskontrolliert werden, da zurzeit ein Proben transfer von Russland in andere Länder rechtlich nicht möglich ist. Deshalb wurde auf eine weitere Analyse dieser Daten zunächst verzichtet und stattdessen der Aufbau von Laborkapazitäten (Capacity building (vgl. Kapitel 5.4.1 und 5.4.2) vorangetrieben, um die Projektpartner in die Lage zu versetzen, selbst entsprechende Untersuchungen durchzuführen.

Das in Vorbereitung begriffene Gesundheitsabkommen zwischen Deutschland und Russland soll hier eine einvernehmliche Lösung herbeiführen, sodass Russland an dem Netzwerk supranationaler Referenzlabors teilnehmen kann.

7.2 Diskussion der Ergebnisse der Studien zur Tuberkulosesituation in ganz Russland

7.2.1 Allgemeine Vorbemerkungen

In den 90er Jahren wurden ein steiler Anstieg der Fall- und Sterbezahlen sowie hohe Multiresistenzraten in Gefängnissen und in der Zivilbevölkerung beobachtet. Sie kennzeichnen die Tuberkuloseepidemie, die sich in den 90er Jahren auf dem Gebiet der ehemaligen Sowjetunion ausgebreitet hat. Obgleich die Meldedaten aus der Sowjetunion und ihren Nachfolgestaaten mit Vorsicht interpretiert werden

müssen, wird ein tatsächlicher Anstieg der Tuberkuloseinzidenz in Russland in diesen Jahren nicht bezweifelt (Atun und andere, 2005c; Coker und andere, 2003). Als Ursachen der Epidemie wurden der Zusammenbruch des sowjetischen Gesundheitssystems (Shilova and Dye, 2001), inadäquate und unterfinanzierte Kontrollprogramme (Coker, Atun und McKee, 2004a; Coker, Atun, and McKee, 2004b; Kipp, 2001), Multiresistenzen und Medikamentenengpässe (Yerokhin, Punga und Rybka, 2001) sowie allgemein Wirtschaftskrisen und wachsende Armut in der Bevölkerung (Perelman, 2000; Shilova, 2001) diskutiert.

Die Bilanz der Tuberkulosekontrolle fällt bisher schlecht aus. Trotz Ausweitung der internationalen Kontrollstrategie verfehlte Russland die weltweite Zielvorgabe der globalen Stop-TB-Strategie (World Health Organization and Stop Tb Partnership, 2005) hinsichtlich der Behandlungsergebnisse deutlich (2005: 58% vs. 85% Heilung neuer sputumpositiver Patienten). Seit Anfang des neuen Jahrhunderts haben sich die Tuberkulosezahlen auf hohem Niveau stabilisiert; ein nennenswerter Rückgang ist bis zuletzt ausgeblieben. Auch die Zahl tuberkuloseassoziierter Sterbefälle bleibt unverändert hoch.

Die Ergebnisse der DOTS-Strategie in Russland stehen im Kontrast zu den Erfahrungen aus anderen Ländern: In Bangladesh und 5 weiteren *High Burden Countries* führte die Einführung von DOTS zu Behandlungserfolgen von über 90% der sputumpositiven Fälle (World Health Organization, 2008b). In Peru kam es durch DOTS trotz verbesserter Identifizierung von Tuberkulosefällen zu einem deutlichen Rückgang der Fall- und Sterbezahlen (Suarez und andere, 2001). Auch in China reduzierte die Einführung der standardisierten Therapie wesentlich die Sterblichkeit der Tuberkulose (Dye und andere, 2000).

7.2.2 Mykobakterielle Diagnostik und Kontrolle der MDR-Tuberkulose

Wichtigste Ursache für die bislang schlechte Bilanz der Tuberkulosekontrolle in Russland ist der hohe Anteil multiresistenter Erkrankungen.

Nach heutigem Erkenntnisstand hat die Entstehung der Multiresistenzen folgende Ursachen:

- 1.) die Praxis sogenannter individualisierter Tuberkulosebehandlungen (mit Therapieunterbrechungen, häufigem Wechsel der Medikamentenkombination) ohne konsequenten Erregernachweis,
- 2.) mangelnde Compliance der Patienten,

3.) Medikamentenengpässe (Banatvala und Peremitin, 1999) und wahrscheinlich auch

4.) Medikamente mit unzureichender Wirkstoffkonzentration.

Multiresistente Erreger, deren Elimination nur sehr langwierig in Angriff genommen werden kann, haben eine Population von Patienten entstehen lassen, die in Russland als „chronische Fälle“ bezeichnet werden, weil sie auf die üblichen Tuberkulosemedikamente nicht (mehr) ansprechen. Diese Population war der Ausgangspunkt für eine Ausbreitung der multiresistenten Stämme in der Zivilgesellschaft Russlands (Centers for Disease Control, 1999; Kimerling und andere, 2003), d.h. eine direkte (primäre) Verbreitung bereits multiresistenter Stämme. 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 Multi-resistenzen wirkt, und der somit einer eigenständigen Kontrollstrategie bedarf (Kimerling, 2000).

Dank intensiver bilateraler Kontakte zu politischen Entscheidungsträgern und zu den Verantwortlichen der Tuberkulosedagnostik erkennt die Russische Föderation inzwischen die Notwendigkeit des mikroskopischen und kulturellen Erregernachweises mit Resistenztestung als notwendige Voraussetzung für eine effektive Tuberkulosebekämpfung an (Heifets, 2003; Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 2004). Der Auf- und Ausbau eines landesweiten Labornetzwerks mit externer Qualitätskontrolle und –sicherung 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).

Im Rahmen des Global-Fund-Projekts wurden in den vergangenen zwei Jahren insgesamt neun sogenannte Exzellenzzentren für die Diagnostik und Behandlung der MDR-Tuberkulose im zivilen und im Gefängnisbereich etabliert. Resistenztestungen wurden landesweit in 92 Laboren eingeführt. Die weitere Ausstattung von Laboren sowie der Ausbau der externen Qualitätskontrolle sind vorgesehen (The Global Fund (GFATM), 2008). Problematisch bleiben die externe Qualitätskontrolle und die Vernetzung der Labore untereinander und innerhalb der von der

WHO unterstützten supranationalen Referenzlabornetzwerke. Hier bedarf es der Ausbildung langfristiger Partnerschaften und nachhaltiger persönlicher Kontakte.

7.2.3 Standardisierte Behandlung der Tuberkulose und der MDR-Tuberkulose

Die von der WHO empfohlene medikamentöse Kombinationstherapie (Kochi, 2001) ist nach Einführung einheitlicher Therapieprotokolle nominell Grundlage der Tuberkulosebehandlung in den meisten Regionen. Dies spiegelt sich auch in den Statistiken der jährlichen Tuberkulose-Reports der WHO wider (World Health Organization, 2008b). Jedoch existieren parallel auch weiterhin individualisierte Behandlungskonzepte, wie die eigenen Erfahrungen bei wissenschaftlichen Kooperationsprojekten, aber auch die Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen zeigen (persönliche Kommunikation).

Priorität hat derzeit die Ausweitung der Behandlung multiresistenter Tuberkulosefälle in Gefängnissen und zivilen Einrichtungen nach der DOTsplus-Strategie. Im Jahr 2006 hatten nur 4.500 MDR-TB-Patienten Zugang zu einer Therapie mit Second line drugs. Pläne, bis zu 24.000 MDR-TB-Patienten unter DOTsplus zu behandeln, konnten zuletzt aufgrund mangelnder Finanzierung der eigenen russischen Gesundheitsstrukturen nicht realisiert werden (World Health Organization, 2008b).

7.2.4 Bedeutung der Bevölkerungsscreenings

Russland sieht in Reihenuntersuchungen traditionell eine wichtige Maßnahme im Kampf gegen die Tuberkulose. Jedoch ist es durch sie bisher offenbar nicht gelungen, die Zahl der Übertragungen in der Bevölkerung zu reduzieren und damit die Tuberkuloseraten zu senken. Stattdessen ergeben sich erhebliche Probleme für die Tuberkulosekontrolle: Die Reihenuntersuchungen generieren in Russland offenbar eine hohe Zahl sputumnegativer Patienten (s. Kapitel 6.3.3.3), bei denen die Diagnose weder mikrobiologisch bestätigt noch Resistenztests durchgeführt und ein Behandlungserfolg verlässlich dokumentiert werden kann (Publikation in Vorbereitung). Hohe Kosten und die hohe Strahlenbelastung der Bevölkerung stehen zudem in keinem Verhältnis zum Nutzen einer möglicherweise erhöhten Sensitivität der Erfassung (Golub und andere, 2005; Migliori und andere, 1998).

Die WHO lehnt aktive Reihenuntersuchungen mittels Röntgenuntersuchungen ab und favorisiert im Rahmen von DOTS die passive Identifizierung von Fällen (passive case finding), bei einer entsprechenden Optimierung des Zugangs zur Gesundheitsversorgung (Kochi, 2001; World Health Organization, 2009b).

Allerdings ist die Funktion der Screenings für die Identifizierung von infektiösen Tuberkulosefällen (case finding) in Russland bisher wenig untersucht. Die vorliegende Arbeit will hierzu erste Ansätze liefern (s.u., Kapitel 7.4.3). Wie anhand der high-burden-Region Tuva gezeigt wird, könnte angesichts hoher (MDR-)Fallzahlen eine ergänzende Anwendung von Reihenuntersuchungen in Risikopopulationen durchaus wirkungsvoll sein. Weitere epidemiologische Studien sind notwendig, um den Einfluss von Bevölkerungsuntersuchungen auf die Kontrolle der Tuberkulose in Russland näher zu charakterisieren.

7.2.5 Tuberkulose und HIV/AIDS

Von erheblicher Bedeutung für die Tuberkulosekontrolle ist die gegenwärtige HIV/AIDS-Epidemie in Russland. Laut Schätzungen von UNAIDS stieg die Zahl der HIV-Infizierten im Zeitraum 2001-2007 von 390.000 auf 940.000. Im Jahr 2006 waren 2,3% der getesteten Tuberkulosefälle HIV-positiv (World Health Organization, 2008b). Die Tendenz ist steigend.

Die HIV-Prävalenz in der Gesamtbevölkerung (laut UNAIDS derzeit ca. 1,1% der Erwachsenen) ist derzeit noch vergleichsweise moderat. Jedoch überschneiden sich in Russland die Populationen der Tuberkulosefälle und der Personen mit erhöhtem HIV-Risiko deutlich (Drobniewski und andere, 2004; Kazionny und andere, 2001). Aus diesem Grund ist eine weitere Ausbreitung der (MDR-)Tuberkulose in Russland auf der Grundlage vermehrter HIV-Infektionen nur eine Frage der Zeit. Beide Infektionskrankheiten begünstigen sich gegenseitig (HIV infiziert und zerstört CD4+ T-Zellen, die für die Eindämmung des Tuberkulosegranuloms notwendig sind, sodass sich die Erreger weiter ausbreiten können – eine latente Tuberkuloseinfektion aktiviert das Immunsystem chronisch, sodass HIV schneller weitere aktivierte T-Zellen infizieren kann, was den Weg zum AIDS-Vollbild verkürzt, vgl. Kapitel 3, immunologischer Hintergrund). Es steht also zu befürchten, dass HIV-TB-Koinfektionen ein ähnliches Ausmaß annehmen

können wie in afrikanischen Ländern südlich der Sahara, verkompliziert durch die hohe MDR-Tuberkuloserate.

Vor allem russische Gefängnisse gelten als Ausgangspunkte einer kombinierten HIV/Tuberkulose-Epidemie (Drobniewski und andere, 2005b). Der Anteil HIV-Infizierter Tuberkulosepatienten stieg dort in den vergangenen Jahren deutlich (2006: 6% aller Tuberkulosefälle) (Föderales Tuberkulose-Institut and Institut für Epidemiologie des Föderalen Gesundheitsministeriums, 2008).

Die erfolgreiche Kontrolle der Tuberkulose in Russland ist somit neben der erfolgreichen Bekämpfung der multiresistenten Stämme auch abhängig von integrierten HIV/Tuberkulose-Programmen (Van Rie und andere, 2005) und von der Überwachung und Kontrolle der HIV-Epidemie im Land. Nominell haben deshalb Programme zur Prävention von HIV in Risikopopulationen Priorität, die Beratung und Testung v.a. von Tuberkulosepatienten sowie die Einführung von Leitlinien zur Behandlung bei kombinierter Infektion/Erkrankung beinhalten (Webster, 2003; World Health Organization, 2008b). Wird die Tuberkulose in Russland mittlerweile als ernstzunehmendes sozioökonomisches Problem betrachtet, ist HIV/AIDS bisher noch weit davon entfernt (Zitat Putin, G8-Gipfel St. Petersburg 2006).

7.2.6 Reformbedarf der Finanzierungssysteme

Eine effiziente Tuberkulosekontrolle in Russland stößt auf eine weitere administrative Hürde. Das in dieser Arbeit beschriebene Tuberkulosekontrollsystem verursacht stark steigende Kosten, die folgenden Umständen geschuldet sind:

- 1.) Steigende Personalkosten,
- 2.) die Praxis langfristiger stationärer statt kurzfristiger überwachter ambulanter Behandlungen sowie
- 3.) starre und ineffiziente Finanzierungssysteme.

Die Explosion der Kosten für die Tuberkulosekontrolle verursacht zurzeit eine Finanzierungslücke des Kontrollprogramms von ca. 153 Millionen US-Dollar (2008), davon fehlen 112 Millionen US-Dollar allein für die Behandlung von Patienten mit multiresistenter Tuberkulose.

Ogbleich gezeigt werden konnte, dass DOTS in Russland deutlich Kosten einsparen kann (Migliori und andere, 1998), ist es unter der Strategie bisher weder zu

einer Reform der Finanzierungssysteme noch zu einer Reduzierung der stationären Bettenkapazität und Behandlungsdauer gekommen (Marx und andere, 2007). Aufgrund dieser hohen Kosten ist eine grundlegende Reform der Gesundheits-, Sozial- und Finanzierungssysteme notwendig. Zu einer entscheidenden Kostensenkung könnten folgende Maßnahmen beitragen:

- 1.) die Reduktion der Fälle mit multiresistenter Tuberkulose durch konsequente Diagnostik und Therapie;
- 2.) die konsequente Durchführung einer umfassenden mikrobiologischen Diagnostik;
- 3.) die Verlagerung der Behandlung vom stationären in den ambulanten Bereich und damit die Reduzierung stationärer Bettenkapazitäten.

7.2.7 Zusammenfassende Beurteilung der russlandübergreifenden Tuberkulosesituation

Gegenwärtig zählen der Auf- und Ausbau einer qualitätsgesicherten mikrobiologischen Diagnostik und Resistenztestung, die Prävention, Kontrolle und Behandlung der MDR-Tuberkulose sowie Prävention und Management von Tuberkulose/HIV-Koinfektionen zu den Prioritäten der Tuberkulosekontrolle in Russland. Darüber hinaus entscheidend ist die Reform der Gesundheits- und Finanzierungssysteme.

Durch die von der Russischen Föderation mit Hilfe der WHO und internationaler Partner etablierten Programme konnten erste Teilerfolge erzielt werden. Dennoch bleibt die Lage besonders durch die Zunahme multiresistenter Tuberkulosefälle angespannt.

Die Tuberkulosesituation in der Europäischen Union ist dabei unmittelbar mit jener der Sowjet-Nachfolgestaaten verbunden – besonders vor dem Hintergrund steigender Medikamentenresistenzen. In Deutschland geben jährlich ein Fünftel bis ein Viertel aller registrierten Tuberkulosefälle an, in einem Land der ehemaligen Sowjetunion geboren zu sein (Robert Koch-Institut, 2009). Von den 184 multiresistenten Tuberkulosefällen, die 2004-2006 in Deutschland diagnostiziert wurden, stammten 148 (80%) aus den ehemaligen Sowjetländern ((Eker und andere, 2008), vgl. auch Tab. 1).

Für eine erfolgreiche Tuberkulosekontrolle in Russland und in den übrigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion spielen auch deshalb internationale Kooperationen in den kommenden Jahren eine wichtige Rolle. Den Rahmen dafür kann die

Stop TB Partnership bilden, eine Initiative von Regierungen und Nichtregierungsorganisationen, internationalen Organisationen und aus dem privaten Sektor.

7.3 Diskussion der politischen Maßnahmen zur Tuberkulosebekämpfung in Russland

Seit Mitte der Regierungszeit von Wladimir Putin hat in Russland ein Umdenken bezüglich des Umgangs mit der Infektionskrankheit Tuberkulose stattgefunden. Wurde vorher das Tuberkuloseproblem negiert oder bestenfalls kleingeredet, wird es nun als solches anerkannt und als Gefahr für die Gesundheit des russischen Volkes, aber auch für die Wirtschaftskraft Russlands gesehen. Während HIV/AIDS noch immer als eine Randerscheinung der Gesellschaft wahrgenommen wird (sowohl von Regierungsseite als auch von der überwiegenden Mehrheit der russischen Bevölkerung), die "Randgruppen" wie Homosexuelle oder Drogenabhängige betrifft, wird Tuberkulose als allgemeine Bedrohung, als schicksalhafte (und nicht "selbstverschuldete" wie im Fall von HIV/AIDS) Krankheit betrachtet. Das hat zum einen zur Folge, dass zumindest in Ansätzen die mit der Tuberkuloseerkrankung verbundene Stigmatisierung der Betroffenen zurückgeht. Andererseits bleibt die Tuberkulose eine armutsassoziierte Erkrankung, und ihre Bekämpfung wird damit ein wichtiges politisches Ziel.

Die in den Kapiteln 6.1.2 und 6.1.3 vorgestellten epidemiologischen Daten wurden vom föderalen russischen Gesundheitsministerium veröffentlicht und bildeten die Grundlage für ein Interview zum Engagement Russlands in der Tuberkulosebekämpfung mit Vertretern des dem russischen Föderalen Gesundheitsministerium unterstellten Institutes für Epidemiologie (Prof. Shilova). Wichtig war den Institutsvertretern dabei, dass die Tuberkuloserate mit der Zugehörigkeit zu bestimmten sozialen Gruppen korreliert (z.B. 750/100.000 Arbeitslose, aber nur 45/100.000 Arbeitnehmer). Darüber hinaus wurde der Assoziation mit ungesunden Lebensweisen besondere Aufmerksamkeit geschenkt (chron. Stress, Rauchen, falsche Ernährung, vgl. Kapitel 1.2.4 und 1.2.7 und (Coker und andere, 2006)). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine direkte Bekämpfung der Tuberkulose nicht vorrangiges Ziel der russischen Gesundheitspolitik sein, sondern ihre Bekämpfung mit der der sozialen Missstände verbunden werden soll. Dagegen

spricht der offene Umgang mit den beiden großen Problemen, die einer erfolgreichen Tuberkulosebekämpfung im Wege stehen: die multiresistente Tuberkulose und die HIV-TB-Koinfektionen. Insgesamt wurde offen über die Schwierigkeiten gesprochen, sodass die Befürchtung, es könnte Zurückhaltung geübt werden wegen des schlechten internationalen Bildes (Russland belegt Platz 12 unter den Hochprävalenzländern), unbegründet ist.

Die politischen Programme (Planungen und bereits angelaufene Projekte) zur Tuberkulosebekämpfung in Russland basieren v.a. auf dem DOTS-Programm der WHO (vgl. Kapitel 1.2.8). Während die Grundelemente von DOTS bejaht werden, wird auf die Besonderheiten der russischen Situation hingewiesen, und in der Tat existieren ja immer noch die alten Strukturen der Tuberkulosekontrolle aus Sowjetzeiten mit ihren Vor- und Nachteilen, v.a. aber mit ihren fatalen Auswirkungen auf das Entstehen von Multiresistenzen. Eine Analyse der Regierungsprogramme "Vorbeugung und Bekämpfung der sozial bedeutsamen Krankheiten 2007 – 2011" muss also berücksichtigen, dass bei allen positiven Elementen (Aus- und Weiterbildung, Verbesserung der Infrastruktur, der Diagnostik und des Surveillance-Systems) keine klare Position enthalten ist, die alten Strukturen radikal aufzugeben. Die Tuberkuloseärzte "alter Schule" (zumeist Lungenchirurgen, vgl. Kapitel 1.2.9) sind zum größten Teil noch im Amt und können daher Entscheidungen in ihrem (dem althergebrachten) Sinne beeinflussen. Die Investitionen in die Tuberkulosebekämpfung sind gemessen am gesamten Föderalbudget beachtlich (s.o., 7.2.6, Finanzierungslücke). Es kommt auf eine adäquate Umsetzung an, die am besten durch eine bilaterale Kooperation und einen Expertenaustausch sichergestellt werden kann.

Das "Ressourcenzentrum für Studien der Politik im Bereich HIV/AIDS" ist als regierungsunabhängige Institution ("think tank") zuständig für die Entwicklung neuer Konzepte und Strategien im Bereich Gesundheit, insbesondere Infektionskrankheiten. Die in Kapitel 6.2.3 aufgelisteten neun Punkte ergeben sich aus der Analyse des Ist-Zustandes der russischen Tuberkulose-Bekämpfung, wie sie auch schon durch eigene Erhebungen und Analysen beschrieben worden sind (vgl. Marx et al., 2009, Pneumologie, zur Publikation angenommen). Außerdem ergibt sich die Konsequenz, dass bei unzureichenden Maßnahmen zur Bekämpfung von

MDR-Tuberkulose und von HIV-ZB-Koinfektionen die epidemiologische Situation außer Kontrolle geraten könnte. Folgen wären dann nicht behandelbare XDR-Tuberkulosefälle, eine massive sozioökonomische Beeinträchtigung der russischen Bevölkerung und ihrer Wirtschaftskraft sowie eine politische Destabilisierung. Zu denselben Ergebnissen kommt auch eine Analyse des Chefsanitätsarztes der Russischen Föderation vom 21.12.07, die in deutscher Übersetzung im Anhang (Abschnitt 11.1) beigelegt ist.

Die Tatsache, dass der russische Chefsanitätsarzt, also der oberste administrative Gesundheitsverantwortliche, die Probleme, aber auch die Missstände in der russischen TB-Kontrolle klar benennt (Anhang), ist ein vielversprechender Hinweis darauf, dass die Bemühungen um eine qualitative und quantitative Verbesserung der Tuberkulose-Kontrolle auf Interesse seitens der Gesundheitsverwaltung und der Regierung stoßen. Die in Kapitel 6.2.4 zusammengestellten Prioritäten der russischen Gesundheitspolitik in der Tuberkulosekontrolle sehen u.a. die Schaffung eines sogenannten High Level Gremium on Tuberculosis Control in der Russischen Föderation vor und betonen die Kooperation mit internationalen Partnern. Hier steht das Koch-Metschnikow-Forum bereit, seinen Beitrag im Sinne einer Zusammenarbeit im Public-Health-Bereich zu leisten.

Darüber hinaus werden sinnvolle Maßnahmen sowohl zur Verbesserung der medizinischen Versorgung der Patienten als auch zur sozialen Absicherung während der Behandlung vorgeschlagen. Auch die Verbesserung der Infrastruktur der Tuberkulosekontrolle gehört zu den Prioritäten russischer Tuberkulosekontrolle. Inwieweit dabei die WHO-Empfehlungen auch tatsächlich umgesetzt werden und die postsowjetischen Strukturen überwunden werden können, bleibt abzuwarten. Dies soll durch die prospektive epidemiologische Studie zur Tuberkulosesituation in der Autonomen Republik Tuva beispielhaft gezeigt werden.

7.4 Diskussion der Ergebnisse der prospektiven Studie

Die von April bis Juni 2008 durchgeführte Studie ist die erste in der Autonomen Republik Tuva und eine der wenigen, die die Tuberkulosesituation in Hochprävalenzregionen der Russischen Föderation untersucht. Die Kooperation mit dem Tuberkulosekrankenhaus in der Hauptstadt Kysyl verlief sehr gut, und auch die

Bereitschaft der in der Peripherie tätigen Tuberkuloseärzte (Phthisiater) sowie des Hilfspersonals (Feldscher) war dank des im Vorfeld durchgeführten Einführungsseminars sehr hoch. So erklärt sich der hohe Rücklauf der Fragebögen (210 von 212). Eine relative Vollständigkeit der Fragebögen wurde erreicht durch Vervollständigen der Informationen während oder nach dem Krankenhausaufenthalt der Patienten. Die Verantwortlichen in den klinischen und diagnostischen Abteilungen konnten jederzeit über eine Dolmetscherin Rückfragen zum Ablauf an den Studienleiter richten. Der ursprünglich für die erste Runde der Auswertung geplante Teil mit Informationen zur Empfindlichkeitstestung konnte nicht eingeschlossen werden, da zwar Ergebnisse vorliegen, diese jedoch nicht extern qualitätskontrolliert werden konnten (zurzeit dürfen keine biologischen Materialien aus Russland ausgeführt werden). In der Auswertung wurde von den mikrobiologischen Daten daher nur die (bestätigte) Information des Nachweises von *M. tuberculosis* im Sputum bzw. in anderen Untersuchungsmaterialien verwendet.

7.4.1 Diskussion der einzelnen epidemiologischen Ergebnisse

7.4.1.1 Altersverteilung

Die Altersverteilung der neu aufgenommenen Tuberkulosepatienten entspricht derjenigen in der gesamten Russischen Föderation und in den übrigen Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion: Es sind zumeist jüngere Altersgruppen betroffen (Durchschnittsalter ca. 35 Jahre, s. Abb. 14). In Deutschland und den westeuropäischen Staaten sind hingegen zumeist ältere Patienten betroffen (Altersgruppe > 69 Jahre; (Robert Koch-Institut, 2009)). Überraschend wurden im Beobachtungszeitraum mehr weibliche als männliche Patienten aufgenommen; üblicherweise überwiegen sowohl in Westeuropa als auch in den osteuropäischen Ländern und Russland männliche Patienten. Ein Abgleich bezüglich des Schweregrades der Tuberkuloseerkrankung sowie der Tuberkuloseformen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen männlicher und weiblicher Patientengruppe. Auch die Verteilung der Geschlechter in der tuvinischen Bevölkerung entspricht derjenigen in ganz Russland (auf 100 Mädchengeburten kommen ca. 105 Jungengeburten). Die Lebenserwartung ist in Russland – und auch in Tuva – sehr niedrig: Frauen: ca. 73 Jahre; Männer ca. 60 Jahre (Vallin und andere, 2005). Russische Frauen hatten 2006 damit eine um 21% höhere Lebenserwartung als russische Männer, ein Unterschied von ca. 13 Jahren. Mit knapp 60 Jahren liegt die

Lebenserwartung der russischen Männer im europäischen Vergleich auf dem letzten Platz. Im Vergleich der Regionen und Oblasts innerhalb Russlands ist die Lebenserwartung für Frauen und Männer in der Autonomen Republik Tuva am niedrigsten (Vallin und andere, 2005). Folgerichtig findet sich in der Altersgruppe > 69 Jahre unter den neu aufgenommenen Patienten im Beobachtungszeitraum nur eine Tuberkulosepatientin (Abb. 14). Die Gründe für den vergleichsweise hohen Anteil weiblicher Tuberkulosepatienten (108 von 210) liegen wahrscheinlich in den durch große Armut und hohe Arbeitslosigkeit erzwungenen ähnlichen Lebensumständen wie die der männlichen Bevölkerung in Tuva. Darüber hinaus könnten die beengten Wohnverhältnisse (s. Kapitel 6.3.3.2 und 7.4.1.4) zu einer Angleichung des Übertragungsrisikos beigetragen haben.

7.4.1.2 Ethnischer Hintergrund, Migration

Von den 210 Patienten waren nur 18 nicht-tuvinischen ethnischen Ursprungs, zumeist aber in Tuva geboren. Nur vier sind erst nach der Geburt nach Tuva gezogen, allesamt aus dem Gebiet der ehemaligen Sowjetunion. Obwohl der Anteil für eine aussagekräftige vergleichende Analyse zu klein ist, konnte bei allen Nicht-Tuvinern kein anderes Muster an Schweregrad oder Art der Tuberkuloseerkrankung festgestellt werden. Auch das soziale Umfeld sowie Einkommen und Wohnsituation unterschieden sich nicht von denen der tuvinischen Ureinwohnerschaft. Obwohl im Stichprobenumfang der Anteil der Nicht-Tuviner zu klein ist, entspricht er in etwa dem Anteil an der Gesamtbevölkerung, d.h. ca. 10% der Bevölkerung gehören nicht dem tuvinischen Turk-Stamm an. Tuviner und Nicht-Tuviner sind also entsprechend ihrem Bevölkerungsanteil bei den neu aufgenommenen Tuberkulosepatienten vertreten. Die Hypothese, dass Tuviner ein – möglicherweise genetisch bedingtes höheres Risiko für Tuberkulose haben – lässt sich durch die Ergebnisse der prospektiven Studie nicht bestätigen, aber auch nicht widerlegen.

7.4.1.3 Gefängnisaufenthalt

In einigen Publikationen wurde nachgewiesen, dass ein vorheriger Gefängnisaufenthalt das Risiko für eine Tuberkuloseerkrankung stark erhöht (Alexandrova, 2003; Bobrik und andere, 2005; Drobniowski und andere, 2002; Drobniowski und andere, 2005b; Stern, 1999). In der Tat ist das Risiko, an Tuberkulose zu erkranken

ken, im Gefängnis sehr viel höher als in der Zivilbevölkerung (Bobrik und andere, 2005). Anders jedoch als in der Studie von Fry et al. in St. Petersburg untersucht (Fry und andere, 2005), sind die Tuberkulosepatienten mit einem Gefängnisaufenthalt in der Vorgeschichte in Tuva nicht gefährdeter als ohne. Der jeweilige letzte Gefängnisaufenthalt lag bei den 12 Tuberkulosepatienten bereits ca. 14 Jahre \pm 5 zurück, sodass nicht mehr festgestellt werden kann, ob die Jahre zuvor erworbene und nun zum Ausbruch gekommene Infektion (vgl. Kapitel 3) im Gefängnis erworben wurde oder in der Zivilbevölkerung. Bei allen 12 Tuberkulosepatienten mit vorherigem Gefängnisaufenthalt konnte zudem auch eine Nachverfolgung und Betreuung sichergestellt werden. Darüber hinaus waren sie bezüglich einer etwaigen Umgebungsuntersuchung kooperativ. Die von Fry et al. berichteten Ergebnisse der Studie in St. Petersburg über die Gefahr einer Weiterverbreitung der Tuberkulose durch nicht kooperative ehemalige Gefängnisinsassen (Fry und andere, 2005) konnte für die Autonome Republik Tuva also nicht bestätigt werden. Vielmehr scheint in Tuva die Population der ehemaligen Gefängnisinsassen zumindest gegenwärtig keinen signifikanten Beitrag zur weiteren Ausbreitung des Erregers mehr zu leisten.

7.4.1.4 Wohn- und Arbeitsverhältnisse

In der Fragebogenerhebung wurden auch Angaben zu Wohnverhältnissen und Bildung sowie Arbeitsverhältnissen abgefragt. Die insgesamt sehr bescheidenen Wohnverhältnisse in Tuva wurden in verschiedene Kategorien eingeteilt. Eine überproportionale Häufung von Tuberkuloseerkrankungen mit schweren Verläufen oder von bestimmten Tuberkulosearten fand sich bei keiner Kategorie (Abb. 15). Obdachlose und Nomaden sind unter den Tuberkulosepatienten nicht überrepräsentiert. Ihr Anteil (1, 1,9%) liegt im Gegenteil unter ihrem jeweiligen Bevölkerungsanteilen. Entgegen anderer Studien in anderen Regionen Russlands (Atun und andere, 2005j; Coker und andere, 2006b) sind Obdachlose in Tuva nicht mehr gefährdet als die Bevölkerung in normalen Wohnverhältnissen, an Tuberkulose zu erkranken. Trotz eines active case finding (s.u., Kapitel 7.4.1.6) können aber möglicherweise nicht alle Tuberkulosepatienten unter diesen beiden Bevölkerungsgruppen erfasst worden sein.

Ähnlich ist die Situation bei Bildung und Arbeitssituation. Bei der im Beobachtungszeitraum rekrutierten Patientengruppe betrug der Anteil der Erwerbslosen 34,3% und lag damit zwar höher als von offiziellen Stellen geschätzt (20-25%); allerdings existieren für die hohe Arbeitslosigkeit in Tuva keine exakten Zahlen.

Die Informationen über den erreichten Bildungsabschluss, erlernten und/oder ausgeübten Beruf ergaben keine Assoziation mit einem erhöhten Tuberkuloserisiko. Die Verteilung der Bildungsabschlüsse sowie der ausgeübten Berufe innerhalb der Gruppe der Tuberkulosepatienten entspricht der in der tuvinischen und sibirischen Gesellschaft.

Unabhängig vom erlernten oder ausgeübten Beruf stellten sich nach der Fragebogenerhebung die Einkommensverhältnisse dar. Große Unterschiede existierten sowohl innerhalb der gesamten Patientengruppe (110 R Sozialhilfe bis 30.000 R Beamtengehalt) als auch in Subpopulationen wie den Rentenempfängern (Minimum 1440 R, Maximum 8.350 R). Ein Zusammenhang zwischen Einkommen und Risiko für eine schwere Verlaufsform der Tuberkulose konnte nicht festgestellt werden.

7.4.1.5 Klinische und mikrobiologische Analyse

Anhand ihrer klinischen Bilder, der mikrobiologischen Diagnose sowie weiterer Untersuchungen (u.a. Röntgenthorax) wurden die Patienten klinisch-mikrobiologischen Diagnosen zugeordnet. Darüber hinaus wurde der Schweregrad ermittelt, indem radiologisch bzw. histologisch ein starkes Fortschreiten der lokalen Läsionen mit Gewebedestruktion nachgewiesen wurde. Der Vergleich mit den offiziellen Meldezahlen der Jahre 2006 und 2007 ergab, dass der Anteil destruktiver Formen von 51,9% 2007 auf 34,7% innerhalb der im Beobachtungszeitraum untersuchten 210 Tuberkulosepatienten gesunken war. Die Verteilung der Tuberkuloseformen innerhalb der Patientengruppe entspricht in etwa der der Meldezahlen für das Jahr 2007.

Eine nähere Betrachtung der Umstände der Diagnostik ergibt, dass zwar alle 210 Patienten radiologisch und mikrobiologisch untersucht wurden. Während die radiologische Diagnose für die weitere Behandlung der Patienten ausschlaggebend war, waren nur 44% der Patienten tatsächlich sputumpositiv, hatten also nach WHO-Kriterien (World Health Organization, 2009b) einen ausreichenden Verdacht auf das Vorliegen einer Tuberkulose. Die Diagnosen der 210 für die Studie

rekrutierten Patienten wurden zwar während der Behandlung mikrobiologisch bestätigt, wie es vor Beginn der prospektiven Studie verabredet worden war. Es ist jedoch bekannt, dass in der Russischen Föderation die Diagnoseentscheidungen nach wie vor in vielen Fällen allein vom Röntgenbild der Lunge abhängig gemacht werden. Auch wenn die klinischen und radiologischen Kriterien für das Vorliegen einer Tuberkulose sprechen, besteht trotzdem die Gefahr einer Fehldiagnose und damit einer Fehlbehandlung mit Tuberkulosemedikamenten. Dies leistet bei gleichzeitigem Vorliegen einer latenten Tuberkuloseinfektion der Erzeugung und Ausbreitung multiresistenter Stämme Vorschub.

Weiterhin auffällig ist der hohe Anteil extrapulmonaler Tuberkulosen unter den 210 Patienten: 21 Patienten litten unter Knochen-, Lymphknoten- oder Darmtuberkulose. Extrapulmonale Tuberkuloseerkrankungen sind in Niedrigprävalenzländern sehr selten. Sie sind ein Zeichen für schlechte Behandlungserfolge und unzureichende Betreuung nach einer Erstdiagnose, Missstände, die typisch für Hochprävalenzländer sind. Da die Übertragung von *M. tuberculosis* über kontaminierte Milch in Russland sehr unwahrscheinlich geworden ist, indem sämtliche Milch und Milchprodukte pasteurisiert werden, sind wahrscheinlich auch die vier Fälle der Darmtuberkulose durch Ausbreitung des Erregers nach einer Primärfektion der Lunge entstanden.

7.4.1.6 Active versus passive case finding

Von den 210 Patienten wurden 110 durch active case finding (Screening-Maßnahmen wie Röntgenreihenuntersuchungen und Tuberkulintestung) und 100 durch passive case finding (Patienten kommen mit Beschwerden zum Arzt) detektiert. Die WHO empfiehlt im Rahmen des DOTS-Programmes passive case finding, u.a. um für Surveillance und Monitoring der Tuberkulose die peripheren TB-Einrichtungen evaluieren zu können (Kochi, 2001; World Health Organization, 2009b). In der Studienpopulation sind zwar die durch passive case finding detektierten Patienten häufiger sputumpositiv (Tab. 7); die hohe Zahl an eingeschlossenen Tuberkulosepatienten, die durch active case finding zusätzlich zu den in der Ambulanz aufgenommenen Patienten gefunden werden konnten, spricht jedoch für sich. Active case finding in Hochprävalenzländern kann ein sinnvolles Mittel sein, um die Übertragungsrate zu senken. In einer neueren Studie in der WHO-Euro-Region wurde anhand einer Fragebogenstudie nachgewiesen, dass

70% der teilnehmenden Länder ohnehin Risikogruppen wie HIV-Infizierte, ehemalige Gefängnisinsassen und mögliche Kontaktpersonen screenen. Viele Länder sehen Screeningmaßnahmen auch für Immigranten vor. Ziel der einzelnen Screeningmaßnahmen ist zumeist, latent Infizierte zu entdecken und einer prophylaktischen Isoniazid-Therapie zuzuführen (Bothamley und andere, 2008).

Wie die guten Ergebnisse der eigenen Studie zeigen, kann active case finding auch sinnvoll sein, um Patienten mit aktiver Lungentuberkulose zu identifizieren. In Hochprävalenzländern und -regionen wie der Autonomen Republik Tuva ist das aktive Suchen nach Patienten mit offener Lungentuberkulose das erklärte Ziel des öffentlichen Gesundheitsdienstes zur Tuberkulosekontrolle. In der Fragebogenstudie in Tuva wurden auch die Zeiten ermittelt zwischen ersten Beschwerden und Diagnose bzw. Beginn einer antituberkulotischen medikamentösen Therapie. Dabei zeigte sich, dass für die durch active case finding detektierten Patienten ca. 1,5 Monate Intervall angegeben wurde; für die durch passive case finding aufgenommenen Patienten dauerte es durchschnittlich 2,6 Monate bis zum Therapiebeginn. Die unterschiedlichen Zeitintervalle bis zum Therapiebeginn können vielerlei Ursachen haben: Nicht durch active case finding und Screening-Maßnahmen detektierte Patienten werden in den Provinzen erst zu weiteren Ärzten geschickt, die Diagnosefindung verlängert sich dadurch zum Teil erheblich. Darüber hinaus gaben viele Patienten an, die (später als typisch bezeichneten) Beschwerden nicht ernstgenommen zu haben. Eine Betreuung und regelmäßige Überprüfung durch active case finding hat hier also nicht nur den Effekt, zusätzliche Patienten mit offener Lungentuberkulose zu detektieren und damit aus den Übertragungsketten zu entfernen, sondern auch die individuellen Wartezeiten bis zum Therapiebeginn maßgeblich zu verkürzen.

In einer weiteren Studie wurden in Südafrika durch active case finding detektierte Tuberkulosefälle mit Fällen nach klassischem passive case finding verglichen. Letztere zeigten zwar signifikant häufiger typische klinische Symptome. Erstere wurden jedoch mit Hilfe mikrobiologischer und radiologischer Methoden eindeutig identifiziert und konnten so aus der Übertragungskette entfernt werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass active case finding trotz des hohen Aufwandes und der vermehrten Strahlenbelastung in Hochprävalenzländern gerechtfertigt ist (den Boon und andere, 2008). Auch in der vorliegenden prospektiven Studie waren Patienten, die durch active case finding gefunden wurden, weniger

symptomatisch als Patienten nach passive case finding. Darüber hinaus wiesen auf der anderen Seite die durch passive case finding aufgenommenen Patienten deutlich häufiger Tuberkuloseverläufe mit fortschreitender Gewebszerstörung auf als durch active case finding detektierte Tuberkulosepatienten (43 gegenüber 30, s.o.).

Solche Unterschiede rechtfertigen aber nicht, in Hochprävalenzsettings auf Maßnahmen des active case finding zu verzichten, zumal in den Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion ein bereits seit Jahrzehnten etabliertes Screening-System existiert. Die Daten der Studie und die epidemiologischen Daten der Autonomen Republik Tuva (s.o., Kapitel 6.3.2) sprechen eindeutig für active case finding. Und auch die Ergebnisse anderer Studien führen zurzeit zu einem Umdenken innerhalb der WHO (Bothamley und andere, 2008; den Boon und andere, 2008; Golub und andere, 2005): Danach soll der Detektion von offenen Lungentuberkulosen in Hochprävalenzländern absoluter Vorrang gegeben werden. Röntgenreihenuntersuchungen sollten sich auf Personengruppen mit hohem Tuberkuloserisiko beschränken. Da in der Autonomen Republik Tuva das Risiko für Tuberkulose sehr viel höher liegt als in den übrigen Regionen Russlands und der WHO-Euro-Region, erscheinen sie dort durchaus gerechtfertigt (vgl. Tab. 3). Ein weiterer Grund für active case finding ist der beschränkte Zugang der Patienten in den tuvinischen Provinzen zu einer medizinischen Versorgung. Generell kann bezüglich Nutzen und Kosteneffektivität der beschriebenen Screening-Methoden im Rahmen des active case finding in Tuva allerdings keine Aussage getroffen werden.

7.4.1.7 Radiologische Diagnostik

Neben der klinischen Diagnostik stellt die radiologische Befunderhebung das zweite wichtige Standbein in der Diagnosefindung bei Verdacht auf Tuberkulose dar (s.o., Kapitel 6.3.3.3). Mikrobiologische Diagnostik wird jedoch zunehmend durchgeführt, und die Bestrebungen bilateraler Kooperationsprojekte mit Partnern in Russland haben vor allem die Implementierung der WHO-Standards in der Bestimmung von *M. tuberculosis* sowie in der Empfindlichkeitstestung gegen Tuberkulosemedikamente zum Ziel. Ein Vergleich der Ergebnisse der radiologischen Befunde mit den mikrobiologischen ergab eine gute Assoziation zwischen morphologischer Identifizierung von Kavernen und Sputumpositivität (OR = 5,14 [2,74; 9,65]; beides Zeichen einer offenen Tuberkulose, s. Tab. 8; vgl. Kapitel 3).

Es besteht trotzdem die Gefahr, dass bei tuberkuloseverdächtigen Rundherden im Röntgenthorax ohne Nachweis von *M. tuberculosis* im Sputum bzw. anderen mikrobiologischen Materialien auf Verdacht hin mit einer Tuberkulosetherapie begonnen wird, ohne dass tatsächlich eine behandlungsbedürftige Tuberkulose vorliegt. Im Rahmen der prospektiven Studie wurde für alle rekrutierten Patienten der nachträgliche mikrobiologische Nachweis verlangt, sodass die Diagnose gesichert werden konnte. Immerhin 26 Patienten (12,3%) wiesen radiologisch diagnostizierte Kavernen auf, ohne dass sie zunächst sputumpositiv waren (s. Tab. 8). Angesichts der hohen Wahrscheinlichkeit der Infektion mit multiresistenten Stämmen von *M. tuberculosis*, sei es latent oder in Form einer aktiven Tuberkuloseerkrankung, ist eine Kombinationstherapie mit First-line drugs ohne Kenntnis des Erregers und seines Resistenzprofils gefährlich hinsichtlich der Erzeugung weiterer Resistenzen.

7.4.1.8 Vorerkrankungen

43 (20,5%) der Patienten hatten bereits mindestens eine Tuberkuloseerkrankung. Dies ist ein recht hoher Relaps. Hinzu kommt, dass einige Patienten bereits zwei oder drei Tuberkuloseerkrankungen in der Vorgeschichte aufwiesen. Betrachtet man jedoch die Zeit bis zur aktuellen Tuberkuloseerkrankung (13,5 Jahre, Minimum, Maximum 60 Jahre), so ist nur bei wenigen Tuberkulosepatienten wahrscheinlich, dass es sich dabei um eine nicht ausgeheilte oder verschleppte Erkrankung handelte (vgl. Risiko bei vormaligem Gefängnisaufenthalt, s.o., Kapitel 6.2.3.2 und 6.3.3.2). Trotzdem stellt die hohe Rate von Rezidiven in Russland und in den anderen Ländern der ehemaligen Sowjetunion ein großes Problem dar. Rezidive vergrößern die Zahl der Patienten, verschlimmern deren Heilungsaussichten und erhöhen das Risiko der weiteren Ausbreitung sowie der Entstehung von Resistenzen (s.o.; Kapitel 6.1.2).

7.4.1.9 Risikofaktoren

Risikofaktoren für eine Tuberkuloseerkrankung sowie für einen schweren Verlauf wurden bereits beschrieben (Coker und andere, 2006a). Häufig wurden drogen- und alkoholranke Patienten untersucht (Dewan und andere, 2004; Kourbatova und andere, 2006) sowie ihr erschwerter Zugang zu Gesundheitseinrichtungen (Fry und andere, 2005; Gelmanova und andere, 2007). In der Autonomen Repu-

blik Tuva ist Alkoholismus sehr verbreitet. Bei 29 Patienten wurde in der Studie Alkoholabusus angegeben – die Dunkelziffer liegt wahrscheinlich sehr viel höher. Doch auch für diese Patienten ist das Risiko für einen schweren Verlauf erhöht (OR = 2,27 [1,03; 5,0]).

Neben Alkoholismus gibt es in Tuva eine Reihe weiterer Risikofaktoren, wie sie auch für andere Regionen Russlands beschrieben wurden (s.o., Kapitel 1.2.4 und 1.2.7). Aufgrund der hohen Tuberkulosezahlen ist jedoch in Tuva das Risiko, an Tuberkulose zu erkranken, und für die Patienten, eine besonders schwere Erkrankung erleiden zu müssen, so groß, dass in der prospektiven Studie keine weiteren Assoziationen für andere Risikofaktoren gefunden wurden. Eine multivariate Analyse der Daten lieferte weiter keine Ergebnisse.

7.4.1.10 BCG-Impfung

Die BCG-Impfung wurde 1925 in der Sowjetunion eingeführt und seit 1938 als Impfung für die gesamte Bevölkerung empfohlen. Seit 1948 wurde die Neugeborenen-Impfung eingeführt, und seit 1956 müssen alle Bürger unter 30 Jahren wiedergeimpft (revakziniert) werden, wenn der Tuberkulin-Hauttest negativ ist. Wie im übrigen Russland und in den anderen Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion auch wird in Tuva an der Durchimpfung der Bevölkerung mit BCG nach wie vor festgehalten. Dazu gehören auch die regelmäßigen Tuberkulin-Hauttests, bei deren negativem Ausfall noch einmal geimpft wird (Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation and State Sanitary and Epidemiological Surveillance Committee of the Russian Federation, 1996). Dies spiegeln auch die Angaben in den Fragebögen der 210 Tuberkulosepatienten wider. Nahezu alle wurden geimpft (202/210); bei vielen wurde mindestens einmal revakziniert. Wie zu erwarten ließen sich BCG-Impfungen und –Revakzinationen nicht mit Tuberkuloseformen oder dem Schweregrad der Tuberkuloseerkrankung korrelieren (vgl. Kapitel 3.6). Da die BCG-Impfung erwiesenermaßen die Weiterverbreitung von *M. tuberculosis* nicht verhindern kann (Skeiky and Sadoff, 2006) und auch der persönliche Schutz vor einem Erkrankungsausbruch nicht gewährleistet ist (Fine, 1989a), kann auch in Tuva nicht von einem Effekt auf die Tuberkulosesituation ausgegangen werden. Trotzdem erscheint sein flächendeckender Einsatz als Impfung zu Lebensbeginn gerechtfertigt. Denn die BCG-Impfung kann schwere Verlaufsformen der Kindertuberkulose, v.a. tuberkulöse Meningitis und Miliartuber-

kulose verhindern, nicht jedoch die Infektion und Erkrankung selbst (vgl. Kapitel 3.6; (Fine, 1989; Ritz und andere, 2008)). Nicht gerechtfertigt erscheint hingegen, dass bei negativem Tuberkulin-Hauttest revakziniert wird. Die Ergebnisse der prospektiven Studie, nämlich Tuberkuloseerkrankungen ohne Bezug zur vorher stattgehabten Revakzination (zeitlicher Abstand; Intensität der Reaktion) bzw. zum Tuberkulinstatus, könnten genutzt werden, um die Verantwortlichen in der Autonomen Republik Tuva zu überzeugen, auf Revakzinationen zu verzichten. Die (steigende) Zahl der Fälle schwerer Nebenwirkungen (Lymphadenitis, disseminierte BCGose etc.) in Tuva sowie in anderen Regionen der Russischen Föderation ist ein weiteres Argument für das sofortige Aussetzen von Revakzinationen.

7.4.1.11 Umgebungsuntersuchungen

In 94,2% der Fälle wurden Umgebungsuntersuchungen durchgeführt, die in 4,1% der Fälle zum Nachweis einer Übertragung/Infektion führten. Zumeist waren von den Übertragungen Kinder betroffen, die im selben Haushalt wie der Indexpatient wohnten. Die Umgebungsuntersuchungen wurden mit denselben Mitteln durchgeführt wie die Diagnostik der Indexpatienten. Auch hier wurde im Rahmen der Studie darauf geachtet, dass klinische und radiologische Diagnosen nach Möglichkeit mikrobiologisch gesichert wurden.

Die nahezu vollständigen Umgebungsuntersuchungen sind Zeugnis eines nach wie vor auf dem alten postsowjetischen System der Tuberkulosekontrolle basierenden und in seiner Grundstruktur immer noch funktionierenden Systems der Gesundheitsvor- und -fürsorge in Tuva. Sicherlich ist auch dieser Teil des Tuberkulosekontrollsystems nicht optimal, denn er hat ja nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Tuberkulosesituation in Tuva geführt. Trotzdem sollte auch hier in Betracht gezogen werden, dass trotz aller Unzulänglichkeiten einige Elemente des konventionellen Systems der Tuberkulosekontrolle in Russland auch heute noch durchaus ihre Berechtigung haben.

7.4.2 Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse der prospektiven Studie in der Autonomen Republik Tuva

Die Studie war die erste ihrer Art, die erfolgreich in einer Hochprävalenzregion wie Tuva durchgeführt werden konnte. Trotz organisatorischer Hürden ist es dank des Engagements der beteiligten Studienärzte auch gelungen, eine Freigabe der Daten sowie eine langfristige Partnerschaft mit dem Koch-Metschnikow-Forum durchzusetzen. Darüber hinaus hatten sich die beteiligten Institutionen (Tuberkulosekrankenhaus Kysyl; Gesundheitsministerium der Autonomen Republik Tuva) verpflichtet, etwaige Ergebnisse der Studie und daraus abgeleitete Empfehlungen bei der Tuberkulosekontrolle in Zukunft zu berücksichtigen.

Die Studie konnte zeigen, dass eine genetisch bedingte höhere Empfänglichkeit der eingeborenen Tuviner gegenüber Tuberkulose als eingewanderte Russen eher unwahrscheinlich ist. Vielmehr tragen offensichtlich die äußeren Lebensumstände zu den hohen Tuberkulosezahlen in der Region bei. Die Altersverteilung der in die Studie eingeschlossenen Tuberkulosepatienten entspricht derjenigen von Hochprävalenzländern und auch im Besonderen derjenigen der westsibirischen Region. Als Risikofaktoren für eine Tuberkuloseerkrankung und für einen schweren Verlauf derselben konnte Alkoholismus klar identifiziert werden. Andere, in anderen Studien beschriebene Risikofaktoren wie vorheriger Gefängnisaufenthalt oder Drogenkonsum konnten für Tuva hingegen nicht bestätigt werden. Dafür ist das Risiko der Bevölkerung insgesamt für eine Tuberkulose zu groß.

Insgesamt konnte mit der Studie das erwartete Ergebnis erreicht werden, nämlich die Probleme der Tuberkulosekontrolle in Russland beispielhaft an einer Hochprävalenzregion darzustellen sowie die offiziellen Meldedaten zu verifizieren. Dabei konnten in einigen Aspekten durch die Studie von den Meldedaten unterschiedliche Ergebnisse gezeigt werden, so z.B. der Anteil von Tuberkuloseerkrankungen mit schwerer Verlaufsform, die Erfassung extrapulmonaler Tuberkulosen und die Aussagekraft radiologischer Befunde.

Darüber hinaus konnte die Studie aber auch die Besonderheiten der Tuberkuloseproblematik in der Autonomen Republik Tuva aufzeigen. Insbesondere das Verhältnis von Prävalenz und Inzidenz, der hohe Anteil von Rezidiven und extrapulmonalen Tuberkulosen deuten darauf hin, dass die Tuberkulosekontrolle in Tuva verbesserungswürdig ist.

7.4.3 Empfehlungen zur Verbesserung der Tuberkulosekontrolle in Tuva

Auf der Grundlage der (stark limitierten und in ihrer Aussagekraft beschränkten) Daten der Studie werden folgende Empfehlungen an die Verantwortlichen der Tuberkulosekontrolle in Tuva formuliert.

Die Empfehlungen beschränken sich auf praktische Aspekte in Tuberkulose-Diagnostik, -Therapie und -Prävention. Verbesserungen der Lebensumstände der Tuviner als wirksamste Maßnahme zur Tuberkulosekontrolle können hier nicht berücksichtigt werden.

1.) Trotz anderslautender Empfehlungen der WHO sollte das in Tuva praktizierte active case finding nebst der dazu durchgeführten Screeningmaßnahmen (soweit finanzierbar und technisch zu organisieren) beibehalten werden. Angesichts der hohen Tuberkulosezahlen erscheint der Aufwand und die Strahlenbelastung durch Röntgenreihenuntersuchungen gerechtfertigt.

2.) Bei positiven Röntgenbefunden und positivem Tuberkulin-Hauttest sollte bei durch active case finding rekrutierten Patienten ein Bestätigungstest durchgeführt werden. Falls eine mikrobiologische Untersuchung negativ sein sollte, wäre auch ein IFN- γ -basiertes Testverfahren geeignet. Hierzu könnte Tuva an einer entsprechenden Studie teilnehmen, um die Aussagekraft eines solchen Testverfahrens in dem beschriebenen Setting zu überprüfen.

3.) Die mikrobiologische Diagnostik, insbesondere die Empfindlichkeitstestung für First und Second line drugs, sollte entscheidendes Kriterium für Therapieentscheidungen werden und Klinik und Radiologie ablösen. Eine externe Qualitätssicherung sollte gewährleisten, dass das Zentrallabor in der Hauptstadt Kysyl nach WHO-Empfehlungen arbeitet. Das gilt insbesondere für die Ergebnisse der Empfindlichkeitstestungen. Eine Anbindung an das supranationale Referenzlabor am Forschungszentrum Borstel sollte angestrebt werden.

4.) Die Praxis einer flächendeckenden Umgebungsuntersuchung sollte beibehalten werden. Ihre Durchführung sollte sich an den gängigen WHO-Empfehlungen orientieren. Angesichts der hohen Prävalenz multiresistenter Tuberkulosen sollte die Durchführung einer (von der WHO empfohlenen) Isoniazid-Prophylaxe sehr restriktiv gehandhabt werden.

5.) Auf Revakzinierungen mit BCG sollte grundsätzlich verzichtet werden. Die trotz BCG-(Re-)Vakzination erkrankten und in die Studie aufgenommenen Tu-

berkulosepatienten sprechen für sich. Darüber hinaus sprechen die steigenden Zahlen von Impfkomplikationen und –zwischenfällen für ein Aussetzen der Revakzinationen.

8. Ausblick

Auf der Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich vielfältige Ansätze für Folgeprojekte verfolgen. Im Folgenden werden die geplanten Projekte im Rahmen des Gesamtprojektes in Zusammenarbeit mit den tuvinischen Projektpartnern, aber auch im Gesamtkontext der Tuberkulosekontrolle in Russland vorgestellt.

8.1 Unmittelbar in Tuva weiterzuverfolgende Projekte

8.1.1 Mikrobiologische Untersuchungen im Rahmen der prospektiven epidemiologischen Studie

Die prospektive Studie soll um die mikrobiologischen Untersuchungen zur Empfindlichkeitsprüfung und zur Charakterisierung der Tuberkulosestämmen erweitert werden. Da zurzeit kein mikrobiologisches Probenmaterial aus der Russischen Föderation ausgeführt werden darf, müssen die Untersuchungen auf die Resistenzprüfung beschränkt werden. Diese können aber Aufschluss geben über die Verbreitung von Multiresistenzen bei Erstdiagnose sowie über deren Erzeugung im Laufe der Therapie mit und ohne Kenntnis der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse.

8.1.2 Implementierung der Empfehlungen und zusätzlicher Tests

Durch die Einführung IFN- γ -basierter Tests (vgl. Kapitel 3 zur Immunologie) zur Verifizierung eines Kontaktes mit *M. tuberculosis* können die durch active case finding detektierten Tuberkulosepatienten bestätigt werden. In einer Studie soll daher der Aussagewert eines solchen Tests zusätzlich zum Tuberkulintest und zur klinisch-radiologischen Diagnose überprüft werden.

Die in der vorliegenden Arbeit formulierten Empfehlungen sollen auf ihre Wirksamkeit hin überprüft werden.

8.1.3 Untersuchungen zu active versus passive case finding

Bisher wird active case finding flächendeckend in Tuva eingesetzt. Eine sinnvolle Reduktion auf Risikogruppen soll mit den Verantwortlichen diskutiert und in einer Studie auf ihre Wirksamkeit hin untersucht werden. Zuvor sollen Modelle eines selektiven active case finding in anderen Ländern evaluiert werden.

8.2 Projekte auf der Grundlage der in Russland erstellten Defizitanalyse

8.2.1 High Level Gremium der Tuberkulosekontrolle in Russland

Das im Entstehen begriffene High Level Gremium soll dauerhaft durch die bereits bestehenden wissenschaftlichen Netzwerke des Koch-Metschnikow-Forums unterstützt werden. Ergebnisse aus bilateralen Forschungsprojekten wie dem Gesamtprojekt in Westsibirien (vgl. Kapitel 2.1), aber auch aus Einzelprojekten wie dem dieser Arbeit zugrundeliegenden sollen aktiv in das neue Gremium eingebracht werden. Ziel ist eine Zusammenarbeit zwischen Deutschland und Russland in der Tuberkulosekontrolle auf föderaler Ebene und insbesondere bei der Erstellung eines strategischen Planes zur Tuberkulosebekämpfung in Russland für die nächsten 8 bis 10 Jahre.

8.2.2 Analyse der Kosten und der Finanzierbarkeit des russischen Tuberkulosenetzwerkes

Wie bereits in der Einleitung im Kapitel 1.2.9.6 dargelegt, sind die gegenwärtigen Strukturen der Tuberkulosekontrolle in Russland kostenineffizient. Eine genaue Analyse von Kosten und Defiziten in der Versorgung in Kooperation mit den zuständigen Institutionen auf föderaler Ebene und in Zusammenarbeit mit Experten der Gesundheitsökonomie soll Wege zu einem effizienteren System aufzeigen und die Möglichkeit von Public-Private-Partnerships mit einbeziehen.

8.3 Projekte im Gesamtkontext der Tuberkulosekontrolle in Russland

8.3.1 Initiierung von und Beteiligung an Projekten zur Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie der Tuberkulose in Russland

Hier stehen die Charakterisierung und Bekämpfung der multiresistenten Tuberkulose (MDR und XDR) sowie der HIV-TB-Koinfektionen im Vordergrund. Zusammen mit dem Central Tuberculosis Research Institute (CTRI) in Moskau hat das Koch-Metschnikow-Forum mit Hilfe deutscher Fördergelder eine Mykobakterien-Datenbank aufgebaut, in der erstmals klinische, mikrobiologische, epidemiologische und immunologische (aus der Analyse chirurgisch entfernter Lungengewebeproben gewonnene) Daten vereinigt werden.

8.3.2 Vergleich der Maßnahmen zur Tuberkulosebekämpfung in Russland mit denen anderer Länder

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten und analysierten Probleme in der Tuberkulosekontrolle finden sich auch in anderen Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion. Ein Vergleich von Strategien zum Umbau der Gesundheitssysteme in den Hochprävalenzländern innerhalb der WHO-Euro-Region würde zu einem besseren Verständnis der Problematik beitragen sowie ermöglichen, die vielversprechendsten Lösungsstrategien gemeinsam weiterzuentwickeln. Bei der Tuberkulosebekämpfung sollte eine überregionale Lösung der beiden drängendsten Probleme Multiresistenz und HIV-TB-Koinfektionen angestrebt werden, denn der Tuberkuloseerreger macht nicht vor Landesgrenzen halt.

9. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Situation der Tuberkulosekontrolle in Russland und zeigt am Beispiel der Autonomen Republik Tuva auf, welche Probleme eine effiziente Tuberkulosekontrolle erschweren. Dabei wurden Daten aus den Jahren 2006 und 2007 aus verschiedenen russischen Quellen mit denen verglichen, die offiziell an die WHO gemeldet wurden. Darüber hinaus konnten aktuelle Daten aus Tuva mit Hilfe einer prospektiven epidemiologischen Studie gewonnen und in die Gesamtanalyse einbezogen werden.

9.1 Einleitung und Hintergrund

Die Kontrolle der Tuberkulose in den Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion und damit auch in der Russischen Föderation steht gegenwärtig vor besonderen Problemen.

Seit Anfang der 90er Jahre stieg die Zahl neuer Tuberkulosefälle in Russland kontinuierlich und hat sich seitdem auf hohem Niveau stabilisiert. Zunehmende Raten multiresistenter und extrem multiresistenter Tuberkulosefälle verkomplizieren die Situation. Hinzu kommt eine steigende HIV-Durchseuchung in der russischen Bevölkerung mit steigenden Raten von HIV-Tuberkulose-Koinfektionen. Unzureichende Tuberkulosekontrollprogramme in russischen Gefängnissen tragen zu einer Weiterverbreitung der Tuberkulose in der Zivilbevölkerung bei.

In den 90er Jahren wurde auch in Russland damit begonnen, das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelte Modell zur Tuberkulosekontrolle „DOTS“ (directly observed therapy, short-course) einzuführen.

Die internationale Strategie trifft dabei 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, die im Sinne einer erfolgreichen Tuberkulosekontrolle berücksichtigt werden müssen.

9.2 Public-Health-Relvanz

Die vorliegende Arbeit zum Thema Tuberkulosekontrolle in Russland am Beispiel der Region Tuva hat durch folgende Aspekte direkte oder indirekte Relevanz für das Gebiet der Public Health.

- Schaffung der epidemiologischen Datengrundlage für weiterführende Untersuchungen;
- Erfüllung der WHO-Forderung nach internationalen Kooperationsprojekten zur Infektionsbekämpfung aus der Perspektive der Public Health (59th WHA59.24);
- Indirekter Schutz der deutschen Bevölkerung vor Weiterverbreitung multi-resistenter Tuberkuloseerreger; Klärung der Zuständigkeit für Tuberkuloseprojekte mit osteuropäischen Partnern;
- Einbeziehung biophysischer und sozialmedizinischer Aspekte in den Studienaufbau;
- Ableitung von Empfehlungen für klassische Werkzeuge der Infektionsepidemiologie und der Gesundheitsvorsorge durch Infektionskontrolle: Meldewesen, Surveillance, Empfehlungen zur Prävention und für weitere Studien, die zur Aufklärung der Übertragungswege beitragen und sozialwissenschaftliche Fragestellungen beinhalten.

9.3 Immunologischer und mikrobiologischer Hintergrund

Tuberkulose wird durch Tröpfcheninfektion übertragen. Die Lunge ist der Ort der Primärinfektion, die durch Alveolarmakrophagen und später durch eine spezifische Immunantwort bekämpft wird. In 90% der Fälle ist eine Eindämmung am Ort der Primärinfektion möglich, die Infektion verbleibt lebenslang latent. In 5 bis 10% der Fälle kann eine Primärinfektion direkt in eine generalisierte Tuberkulose münden. Eine Schwächung der zellulären Immunantwort durch Alter, HIV-Infektion, Unter- oder Mangelernährung oder Medikamente kann zu einer endogenen Reaktivierung der latenten Infektion und somit zu einer Postprimärtuberkulose führen. Eine vorliegende latente Tuberkuloseinfektion schützt nicht vor einer exogenen Reinfektion mit nachfolgender Tuberkuloseerkrankung. Ein möglicher neuer Impfstoff muss also besser gegen eine Infektion und Erkrankung schützen als die durch die natürliche Infektion erworbene Immunität. Der zurzeit verfügbare Impfstoff *M. bovis* BCG schützt nicht vor Tuberkulose, sondern minimiert lediglich das Risiko schwerer Verlaufsformen im Kleinkindalter (tuberkulöse Meningitis, Miliartuberkulose). Trotzdem wird er in den meisten Nachfolgestaaten

der ehemaligen Sowjetunion noch angewendet, oftmals auch mehrmals (Revakzination).

Die Diagnose Tuberkulose wird mikrobiologisch gestellt durch Isolation und Anzucht von *M. tuberculosis* aus Probenmaterialien des Patienten mit typischen Symptomen (Sputum, Magensaft etc.). Radiologische und klinische Kriterien allein reichen für eine Diagnose nicht aus.

Tuberkulose wird durch eine Kombinationstherapie medikamentös behandelt, am besten nach Kenntnis eines Resistogramms des isolierten Erregers. Eine Monotherapie darf nicht angewendet werden. Bei multiresistenten Erregern kommen second line drugs zum Einsatz, deren Wirkung allerdings schlechter als die der konventionellen Tuberkulosemedikamente ist.

9.4 Fragestellung

Um die aktuellen Probleme der Tuberkulosekontrolle in Russland näher untersuchen zu können, sollte in vorliegender Arbeit mit epidemiologischen Methoden der Ist-Zustand in einer Beispielregion (Autonome Republik Tuva) charakterisiert werden. Folgende Fragen sollten beantwortet werden.

1.) Lässt sich aus den aktuell verfügbaren Daten aus epidemiologischen Studien und Primärdaten aus Russland ein aktuelles Bild der Tuberkulosekontrolle in der Russischen Föderation erstellen?

2.) Welche Vorschriften, Regelungen und Programme zur Tuberkulosebekämpfung in Russland gibt es und wie beeinflussen diese den aktuellen Übergang vom (post-)sowjetischen zu einem WHO-empfohlenen System der Tuberkulosekontrolle?

3.) Ist die Beispielregion Tuva geeignet, die Probleme und Widerstände einer effizienten Tuberkulosekontrolle in Russland aufzuzeigen?

Lässt sich die Hypothese, die extrem hohen Tuberkulosezahlen in Tuva seien durch eine genetische Empfänglichkeit der Tuviner verursacht, bestätigen?

Können auf der Grundlage eigener erhobener Daten in Tuva und im Kontext mit den weiterhin verfügbaren Daten Empfehlungen für eine Verbesserung der Tuberkulosekontrolle in der Autonomen Republik Tuva formuliert werden, die Modellcharakter für die übrige Russische Föderation haben?

9.5 Material und Methoden

Zur Beantwortung der o.g. Fragen wurden folgende Methoden angewandt bzw. Quellen benutzt.

- eine systematische retrospektive Analyse der vorhandenen Literatur in Zusammenarbeit mit den Kooperationspartnern (dem Central Tuberculosis Research Institute in Moskau, dem Federal Tuberculosis Institute in Novosibirsk und den Kooperationspartnern in Kysyl, Autonome Republik Tuva);
- eine Analyse der offiziellen Dokumente zur Tuberkulosekontrolle in Russland;
- eine Auswertung der offiziellen Maßnahmen und des politischen Rahmens durch Interviews mit offiziellen Stellen der Regierung (föderales Gesundheitsministerium) und der Tuberkulosekontrolle (Tuberkuloseinstitute in Moskau als dem Ministerium nachgeordnete Behörden; das Ressourcenzentrum für Studien der Politik im Bereich von HIV/AIDS) in der Russischen Föderation;
- eine prospektive Studie zur Tuberkulosesituation in der Autonomen Republik Tuva als Beispiel und Brennpunkt der Tuberkuloseproblematik in Russland.

Zur Auswertung der epidemiologischen Daten aus offiziellen Dokumenten und aus der prospektiven Studie wurden Methoden der deskriptiven und analytischen epidemiologischen Datenanalyse angewendet. Die Literaturanalyse sowie die Auswertung der offiziellen Dokumente zur Tuberkulosekontrolle erfolgten im Kontext mit WHO-Dokumenten und vergleichend mit der Situation in anderen Ländern.

9.6 Ergebnisse und Diskussion

9.6.1 Tuberkulosesituation in Russland

Die Tuberkuloseprävalenz in Russland ist nach dem Fall der Sowjetunion kontinuierlich angestiegen und hat sich in den letzten Jahren auf einem hohen Niveau stabilisiert. Der Quotient aus Prävalenz und Inzidenz ist in Russland höher als in anderen Hochprävalenzländern und deutet auf lange Krankheits- und Behand-

lungszeiten bei gleichzeitig ungenügendem Therapieerfolg hin. Die analysierten Zahlen zeigten auch eine stetig steigende Rate von Tuberkulosefällen mit multiresistenten Erregern sowie einen Anstieg des Anteils schwerer Verlaufsformen der Tuberkulose, die durch unzureichende oder verspätete Therapie, die multiresistenten Erreger und die Non-Compliance der Patienten verursacht werden. Schwere und chronische Verlaufsformen sind ein Indikator für eine unzureichende medizinische Versorgung der Tuberkulosepatienten.

Eine genauere Analyse der Tuberkulosezahlen zeigte die Heterogenität der Verteilung der Krankheitslast innerhalb der Russischen Föderation. Die sibirische Region und dort insbesondere Karyaksky und die in vorliegender Arbeit näher untersuchte Autonome Republik Tuva sind besonders betroffen. Hier sind Prävalenz- und Mortalitätszahlen sowie die Raten multiresistenter Stämme und schwerer Verläufe besonders hoch.

9.6.2 Maßnahmen und Kontrollprogramme

Parallel zur Analyse der epidemiologischen Situation wurden mit Hilfe von offiziellen Dokumenten und Interviews Daten und Informationen zusammengetragen zu politischen Maßnahmen und offiziellen Tuberkulosekontrollprogrammen in Russland sowie zur Einschätzung möglicher Defizite.

Programme auf föderaler Ebene sollten seit den 90er Jahren die steigenden Tuberkuloseprobleme bekämpfen. Seit 1994/95 wurde das DOTS-System der WHO eingeführt, jedoch nicht flächendeckend und ohne eine Strategie zur Kompatibilität mit dem vorhandenen konventionellen System der Tuberkulosekontrolle aus Sowjetzeiten. Obwohl nun nominell eine weitgehende Abdeckung Russlands durch DOTS im Jahr 2007 erreicht wurde, bestehen nach wie vor große Defizite in seiner konsequenten Umsetzung. So ist das staatliche Netzwerk aus Tuberkulose-Dispensaires, -Krankenhäusern und föderalen übergeordneten Institutionen personal- und kostenintensiv, sodass finanzielle Engpässe und hohe Aufwendungen pro Tuberkulosepatient die Probleme in der Tuberkulosekontrolle weiter verschärfen.

Förderprogramme werden mit Hilfe des Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (GFATM) umgesetzt.

Folgende Defizite in der russischen Tuberkulosekontrolle wurden identifiziert:

- Finanzierungslücken in einigen Regionen der Russischen Föderation;

- das Fehlen politischer Unterstützung bei der Umsetzung der Tuberkulosekontrollprogramme;
- steigende Kosten bei der Behandlung multiresistenter Tuberkulosefälle;
- schlechte Qualität von (importierten) Tuberkulosemedikamenten;
- schlechte Zusammenarbeit auf föderaler und regionaler Ebene innerhalb des Tuberkulosekontrollnetzwerkes und mit der primären Gesundheitsversorgung;
- Mangel an qualifiziertem Personal, insbesondere in der Diagnostik; generelle Personalknappheit;
- schlechte und veraltete Ausstattung und schlechter baulicher Zustand der Tuberkuloseinstitutionen;
- unzureichende mikrobiologische Diagnostik, fehlende externe Qualitätskontrolle;
- niedrige Effektivität der Therapie.

9.6.3 Tuberkulosesituation in Tuva

Eine retrospektive Auswertung der internen tuvinischen Daten ergab folgendes Bild.

In den letzten Jahren sind die Kennziffern in Tuva leicht zurückgegangen. Trotzdem bleiben Prävalenz (643/100.000 Einwohner) Inzidenz (183/100.000 Einwohner) mit Abstand unter den höchsten in Russland. Auch die Kindertuberkulose ist erheblich gravierender als im übrigen Russland. Der leichte Rückgang in den tuvinischen Statistiken kann durch eine verbesserte Frühdetektion und Therapie, aber auch durch eine erhöhte Sterberate hervorgerufen worden sein. Es konnte gezeigt werden, dass in der Tat die Rate der Frühdetektion durch ein intensiviertes active case finding erhöht werden konnte. Active case finding stellt in Tuva die wichtigste Säule in der Tuberkulosekontrolle dar.

9.6.4 Prospektive Studie in Tuva

Um die offiziellen Daten und die Hypothese zu überprüfen, die sehr hohen Tuberkuloseraten unter der tuvinischen Ureinwohnerschaft seien durch eine erhöhte genetische Suszeptibilität verursacht, wurde eine prospektive Studie durchgeführt.

Erfasst wurden sämtliche neuen Tuberkulosepatienten über einen Zeitraum von drei Monaten. Daten von insgesamt 210 Patienten konnten ausgewertet werden. Auffällig war, dass die Mehrheit der Patienten weiblich war, d.h. dass Risikofaktoren für Tuberkulose geschlechtsunabhängig wirken, v.a. Armut und Arbeitslosigkeit, und zu einer Angleichung der Übertragungswahrscheinlichkeit beigetragen haben müssen. Ethnischer Hintergrund, Einkommensverhältnisse und vorheriger Gefängnisaufenthalt scheinen auf die Verbreitung der Tuberkulose in Tuva hingegen keinen signifikanten Einfluss zu haben.

In der Analyse der diagnostischen Daten konnte eine Diskrepanz von radiologisch/klinischen und mikrobiologischen Diagnosen festgestellt werden, d.h. das Risiko einer Fehldiagnose wegen mangelnder mikrobiologischer Informationen ist – wie überall in Russland – auch in Tuva gegeben. Solche Fehldiagnosen führen zu einem fehlerhaften oder bestenfalls überflüssigen Einsatz von Tuberkulosemedikamenten. Der hohe Anteil extrapulmonaler Tuberkulosen in Tuva ist ein Zeichen für schlechte Behandlungserfolge und eine unzureichende medizinische Betreuung nach der Erstdiagnose.

Ein Vergleich der durch active und passive case finding detektierten Patienten ergab eine höhere Rate sputumpositiver Patienten nach passive case finding. Dennoch konnte gezeigt werden, dass active case finding in einem Hochprävalenz-Setting wie in Tuva durchaus berechtigt sein kann. So ist nach active case finding die Dauer bis zum Beginn der Therapie signifikant kürzer als nach passive case finding. Durch passive case finding detektierte Patienten wiesen zudem stärkere Gewebszerstörungen, also ein bereits fortgeschrittenes Stadium der Lungentuberkulose auf als durch active case finding detektierte Patienten.

Alkoholabusus stellte innerhalb der untersuchten Patientenpopulation einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Tuberkulose dar. Für weitere Risikofaktoren (schlechte hygienische und beengte Wohnverhältnisse, Armut, Arbeitslosigkeit) konnten keine weiteren Assoziationen festgestellt werden.

In der Studie konnte weiterhin gezeigt werden, dass viele Patienten eine mehrfache BCG-Immunsierung erhalten hatten. Dies zeigt, dass auch wiederholte Impfungen mit BCG nicht gegen eine Tuberkuloseerkrankung schützen und auch die Schwere der Erkrankung nicht abmildern können. Trotzdem sollte die einmalige BCG-Impfung nach der Geburt beibehalten werden, um schwere Verlaufsformen der Kindertuberkulose zu verhindern.

Die retrospektiv analysierten sowie die Daten aus der prospektiven Studie zeigen, dass die Autonome Republik Tuva sehr geeignet ist, die gegenwärtigen Probleme der Tuberkulosekontrolle in Russland zu untersuchen. Sie ist in mehrfacher Hinsicht eine Beispielregion: durch die besonders gravierende Situation der Tuberkuloseverbreitung, durch die für ganz Russland typischen Probleme in der Tuberkulosekontrolle, aber auch durch die Bereitschaft der tuvinischen Partner bei der Durchführung einer prospektiven Pilotstudie und dem Potential, als Beispiel für eine Implementierung der daraus abgeleiteten Empfehlungen zu dienen.

Auf der Grundlage der Ergebnisse der prospektiven Studie und der retrospektiven Auswertung der statistischen Daten in Tuva werden folgende Empfehlungen zur Verbesserung der Tuberkulosekontrolle in der Autonomen Republik Tuva formuliert.

- Beibehaltung des active case finding; ggf. Beschränkung auf Risikopopulationen zu einem späteren Zeitpunkt;
- Bestätigungstest bei positiven radiologischen oder klinischen Befunden, v.a. durch mikrobiologische Diagnostik oder durch IFN- γ -basierte Tests;
- Stärkung der mikrobiologischen Diagnostik als zentrale Säule für Diagnostik, Therapieentscheidungen und als Grundlage für Umgebungsuntersuchungen, Surveillance und Monitoring, externe Qualitätssicherung und Betreuung;
- Präventionsmaßnahmen: Beibehaltung der flächendeckenden Umgebungsuntersuchungen, restriktive Handhabung der Isoniazid-Prophylaxe;
- Beibehaltung der BCG-Impfung im Säuglingsalter; Beendigung der BCG-Revakzinierungen.

10. Literatur

- Alexandrova, A. Russia: new criminal process code promises a more tolerant incarceration policy. (2003); *Can. HIV. AIDS Policy Law Rev.*, 8: 54-.
- Ando, M., Yoshimatsu, T., Ko, C., Converse, P. J., and Bishai, W. R. Deletion of *Mycobacterium tuberculosis* sigma factor E results in delayed time to death with bacterial persistence in the lungs of aerosol-infected mice. (2003); *Infect. Immun.*, 71: 7170-7172.
- Armstrong, J. A. and Hart, P. D. Phagosome-lysosome interactions in cultured macrophages infected with virulent tubercle bacilli. Reversal of the usual nonfusion pattern and observations on bacterial survival. (1975); *J. Exp. Med.*, 142: 1-16.
- Atun, R. A., Baeza, J., Drobniowski, F., Levicheva, V., and Coker, R. J. Implementing WHO DOTS strategy in the Russian Federation: stakeholder attitudes. (2005a); *Health Policy*, 74: 122-132.
- Atun, R. A., Samyshkin, Y., Drobniowski, F., Balabanova, Y., Fedorin, I., Lord, J., and Coker, R. J. Costs and outcomes of tuberculosis control in the Russian Federation: retrospective cohort analysis. (2006); *Health Policy Plan.*, 21: 353-364.
- Atun, R. A., Samyshkin, Y. A., Drobniowski, F., Kuznetsov, S. I., Fedorin, I. M., and Coker, R. J. Seasonal variation and hospital utilization for tuberculosis in Russia: hospitals as social care institutions. (2005b); *Eur. J. Public Health*, 15: 350-354.
- Atun, R. A., Samyshkin, Y. A., Drobniowski, F., Kuznetsov, S. I., Fedorin, I. M., and Coker, R. J. Social factors influencing hospital utilisation by tuberculosis patients in the Russian Federation: analysis of routinely collected data. (2005c); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 9: 1140-1146.
- Atun, R. A., Samyshkin, Y. A., Drobniowski, F., Skuratova, N. M., Gusarova, G., Kuznetsov, S. I., Fedorin, I. M., and Coker, R. J. Barriers to sustainable tuberculosis control in the Russian Federation health system. (2005d); *Bull. World Health Organ*, 83: 217-223.
- Aziz, M. A., Wright, A., Laszlo, A., De, M. A., Portaels, F., Van, D. A., Wells, C., Nunn, P., Blanc, L., and Raviglione, M. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. (2006); *Lancet*, 368: 2142-2154.
- Balabanova, Y., Coker, R., Fedorin, I., Zakharova, S., Plavinskij, S., Krukov, N., Atun, R., and Drobniowski, F. Variability in interpretation of chest radio-

graphs among Russian clinicians and implications for screening programmes: observational study. (2005); *BMJ*, 331: 379-382.

Balabanova, Y., Drobniowski, F., Fedorin, I., Zakharova, S., Nikolayevskyy, V., Atun, R., and Coker, R. The Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS) strategy in Samara Oblast, Russian Federation. (2006); *Respir. Res.*, 7: 44-.

Balabanova, Y., Fedorin, I., Kuznetsov, S., Graham, C., Ruddy, M., Atun, R., Coker, R., and Drobniowski, F. Antimicrobial prescribing patterns for respiratory diseases including tuberculosis in Russia: a possible role in drug resistance? (2004); *J. Antimicrob. Chemother.*, 54: 673-679.

Banatvala, N. and Peremitin, G. G. Tuberculosis, Russia, and the Holy Grail. (1999); *Lancet*, 353: 999-1000.

Bobrik, A., Danishevski, K., Eroshina, K., and McKee, M. Prison health in Russia: the larger picture. (2005); *J. Public Health Policy*, 26: 30-59.

Bollini, P., Laporte, J. D., and Harding, T. W. HIV prevention in prisons. Do international guidelines matter? (2002); *Eur. J. Public Health*, 12: 83-89.

Bonnet, M., Sizaire, V., Kebede, Y., Janin, A., Doshetov, D., Mirzoian, B., Arzumanian, A., Muminov, T., Iona, E., Rigouts, L., Rusch-Gerdes, S., and Varraine, F. Does one size fit all? Drug resistance and standard treatments: results of six tuberculosis programmes in former Soviet countries. (2005); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 9: 1147-1154.

Boros, D. L. Granulomatous inflammations. (1978); *Prog. Allergy*, 24: 183-267.

Bothamley, G. H., Ditiu, L., Migliori, G. B., and Lange, C. Active case finding of tuberculosis in Europe: a Tuberculosis Network European Trials Group (TbNET) survey. (2008); *Eur. Respir. J.*, 32: 1023-1030.

Centers for Disease Control Primary multidrug-resistant tuberculosis--Ivanovo Oblast, Russia, 1999. (1999); *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 48: 661-664.

Ciment, J. Health situation in former communist bloc is dire, says Unicef. (1999); *BMJ*, 319: 1324-.

Coker, R., Atun, R., and McKee, M. Untangling Gordian knots: improving tuberculosis control through the development of 'programme theories'. (2004a); *Int. J. Health Plann. Manage.*, 19: 217-226.

- Coker, R., McKee, M., Atun, R., Dimitrova, B., Dodonova, E., Kuznetsov, S., and Drobniowski, F. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. (2006); *BMJ*, 332: 85-87.
- Coker, R. J., Atun, R. A., and McKee, M. Health-care system frailties and public health control of communicable disease on the European Union's new eastern border. (2004b); *Lancet*, 363: 1389-1392.
- Coker, R. J., Dimitrova, B., Drobniowski, F., Samyshkin, Y., Balabanova, Y., Kuznetsov, S., Fedorin, I., Melentsiev, A., Marchenko, G., Zakharova, S., and Atun, R. Tuberculosis control in Samara Oblast, Russia: institutional and regulatory environment. (2003); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 7: 920-932.
- Cole, S. T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S. V., Eiglmeier, K., Gas, S., Barry, C. E., III, Tekaiia, F., Badcock, K., Basham, D., Brown, D., Chillingworth, T., Connor, R., Davies, R., Devlin, K., Feltwell, T., Gentles, S., Hamlin, N., Holroyd, S., Hornsby, T., Jagels, K., Krogh, A., McLean, J., Moule, S., Murphy, L., Oliver, K., Osborne, J., Quail, M. A., Rajandream, M. A., Rogers, J., Rutter, S., Seeger, K., Skelton, J., Squares, R., Squares, S., Sulston, J. E., Taylor, K., Whitehead, S., and Barrell, B. G. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. (1998); *Nature*, 393: 537-544.
- den Boon S., Verver, S., Lombard, C. J., Bateman, E. D., Irusen, E. M., Enarson, D. A., Borgdorff, M. W., and Beyers, N. Comparison of symptoms and treatment outcomes between actively and passively detected tuberculosis cases: the additional value of active case finding. (2008); *Epidemiol. Infect.*, 136: 1342-1349.
- Detels R, Holland W, and McEwen J *Oxford Textbook of Public Health*. (2002).
- Dewan, P. K., Arguin, P. M., Kiryanova, H., Kondroshova, N. V., Khorosheva, T. M., Laserson, K., Kluge, H., Jakubowiak, W., Wells, C., and Kazionny, B. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia. (2004); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 8: 598-602.
- Dimitrova, B., Balabanova, D., Atun, R., Drobniowski, F., Levicheva, V., and Coker, R. Health service providers' perceptions of barriers to tuberculosis care in Russia. (2006); *Health Policy Plan.*, 21: 265-274.
- Dimitrova, B., Hutchings, A., Atun, R., Drobniowski, F., Marchenko, G., Zakharova, S., Fedorin, I., and Coker, R. J. Increased risk of tuberculosis among health care workers in Samara Oblast, Russia: analysis of notification data. (2005); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 9: 43-48.
- Drobniowski, F., Balabanova, Y., Nikolayevsky, V., Ruddy, M., Kuznetsov, S., Zakharova, S., Melentyev, A., and Fedorin, I. Drug-resistant tuberculosis,

clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. (2005a); *JAMA*, 293: 2726-2731.

Drobniewski, F., Balabanova, Y., Ruddy, M., Weldon, L., Jeltkova, K., Brown, T., Malomanova, N., Elizarova, E., Melentyey, A., Mutovkin, E., Zhakharova, S., and Fedorin, I. Rifampin- and multidrug-resistant tuberculosis in Russian civilians and prison inmates: dominance of the Beijing strain family. (2002); *Emerg. Infect. Dis.*, 8: 1320-1326.

Drobniewski, F., Balabanova, Y., Zakamova, E., Nikolayevskyy, V., and Fedorin, I. Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia. (2007); *PLoS Med.*, 4: e55-.

Drobniewski, F., Tayler, E., Ignatenko, N., Paul, J., Connolly, M., Nye, P., Lyagoshina, T., and Besse, C. Tuberculosis in Siberia: 1. An epidemiological and microbiological assessment. (1996); *Tuber. Lung Dis.*, 77: 199-206.

Drobniewski, F. A., Atun, R., Fedorin, I., Bikov, A., and Coker, R. The 'bear trap': the colliding epidemics of tuberculosis and HIV in Russia. (2004); *Int. J. STD AIDS*, 15: 641-646.

Drobniewski, F. A. and Balabanova, Y. M. The diagnosis and management of multiple-drug-resistant-tuberculosis at the beginning of the new millennium. (2002); *Int. J. Infect. Dis.*, 6 Suppl 1: S21-S31.

Drobniewski, F. A., Balabanova, Y. M., Ruddy, M. C., Graham, C., Kuznetsov, S. I., Gusarova, G. I., Zakharova, S. M., Melentyev, A. S., and Fedorin, I. M. Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drug abuse in prisoners. (2005b); *Eur. Respir. J.*, 26: 298-304.

Dye, C., Fengzeng, Z., Scheele, S., and Williams, B. Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China. (2000); *Int. J. Epidemiol.*, 29: 558-564.

Eker, B., Ortmann, J., Migliori, G. B., Sotgiu, G., Muetterlein, R., Centis, R., Hoffmann, H., Kirsten, D., Schaberg, T., Ruesch-Gerdes, S., and Lange, C. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. (2008); *Emerg. Infect. Dis.*, 14: 1700-1706.

Farmer, P. DOTS and DOTS-plus: not the only answer. (2001); *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 953: 165-184.

Fine, P. E. The BCG story: lessons from the past and implications for the future. (1989); *Rev. Infect. Dis.*, 11 Suppl 2: S353-S359.

- Fleming, M. F., Krupitsky, E., Tsoy, M., Zvartau, E., Brazhenko, N., Jakubowiak, W., and McCaul, M. E. Alcohol and drug use disorders, HIV status and drug resistance in a sample of Russian TB patients. (2006); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 10: 565-570.
- Floyd, K., Hutubessy, R., Samyshkin, Y., Korobitsyn, A., Fedorin, I., Volchenkov, G., Kazeonny, B., Coker, R., Drobniowski, F., Jakubowiak, W., Shilova, M., and Atun, R. A. Health-systems efficiency in the Russian Federation: tuberculosis control. (2006); *Bull. World Health Organ*, 84: 43-51.
- Flynn, J. L. Immunology of tuberculosis and implications in vaccine development. (2004); *Tuberculosis. (Edinb.)*, 84: 93-101.
- Föderales Tuberkulose-Institut, N. and Institut für Epidemiologie des Föderalen Gesundheitministeriums Tuberkulose in der russischen Föderation 2006, analytische Übersicht der wichtigsten statistischen Kennziffern im Bereich der Tuberkulose, die im Statistiksystem der Russischen Föderation benutzt werden. (2008).
- Freidin, M. B., Rudko, A. A., Kolokolova, O. V., Ondar, E. A., Strelis, A. K., and Puzyrev, V. P. [A comparative analysis of tuberculosis susceptibility genetic make-up in Tuvinians and Russians]. (2006); *Mol. Biol. (Mosk)*, 40: 252-262.
- Fry, R. S., Khoshnood, K., Vdovichenko, E., Granskaya, J., Sazhin, V., Shpakovskaya, L., Zhemkov, V., Zhemkova, M., Rowhani-Rahbar, A., Funk, M., and Kozlov, A. Barriers to completion of tuberculosis treatment among prisoners and former prisoners in St. Petersburg, Russia. (2005); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 9: 1027-1033.
- Gelmanova, I. Y., Keshavjee, S., Golubchikova, V. T., Berezina, V. I., Strelis, A. K., Yanova, G. V., Atwood, S., and Murray, M. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. (2007); *Bull. World Health Organ*, 85: 703-711.
- Glickman, M. S., Cox, J. S., and Jacobs, W. R., Jr. A novel mycolic acid cyclopropane synthetase is required for cording, persistence, and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. (2000); *Mol. Cell*, 5: 717-727.
- Golub, J. E., Mohan, C. I., Comstock, G. W., and Chaisson, R. E. Active case finding of tuberculosis: historical perspective and future prospects. (2005); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 9: 1183-1203.
- Heifets, L. WHO and Russia: the turning point in joint efforts against TB. (2003); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 7: 101-102.

- Heifets, L. and Iseman, M. D. Leo Tolstoy, TB in Russia, and American perceptions. (2002); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 6: 939-941.
- Hurrelmann, K. *Gesundheitssoziologie. Eine Einführung in sozialwissenschaftliche Theorien von Krankheitsprävention und Gesundheitsförderung.* (2000).
- Ignatova, A., Dubiley, S., Stepanshina, V., and Shemyakin, I. Predominance of multi-drug-resistant LAM and Beijing family strains among Mycobacterium tuberculosis isolates recovered from prison inmates in Tula Region, Russia. (2006); *J. Med. Microbiol.*, 55: 1413-1418.
- Institute of Public Health Organization and Informatics, M. o. H. a. S. W. o. t. R. F. [Screening-Methoden zur Identifizierung von Tuberkulosepatienten. Analytischer Bericht]. (2007).
- Jakubowiak, W. M., Bogorodskaya, E. M., Borisov, S. E., Danilova, I. D., and Kourbatova, E. V. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. (2007a); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 11: 46-53.
- Jakubowiak, W. M., Bogorodskaya, E. M., Borisov, S. E., Danilova, I. D., and Kourbatova, E. V. Treatment default among new smear-positive pulmonary TB patients in Russian regions. (2007b); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 11: 353-354.
- Kaplan, G., Post, F. A., Moreira, A. L., Wainwright, H., Kreiswirth, B. N., Tanverdi, M., Mathema, B., Ramaswamy, S. V., Walther, G., Steyn, L. M., Barry, C. E., III, and Bekker, L. G. Mycobacterium tuberculosis growth at the cavity surface: a microenvironment with failed immunity. (2003); *Infect. Immun.*, 71: 7099-7108.
- Kaufmann, S. H. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? (2001); *Nat. Rev. Immunol.*, 1: 20-30.
- Kaufmann, S. H. Rational design of novel antibacterial vaccines with an emphasis on tuberculosis. (2008); *Scand. J. Infect. Dis.*, 40: 595-600.
- Kaufmann, S. H. and McMichael, A. J. Annulling a dangerous liaison: vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. (2005); *Nat. Med.*, 11: S33-S44.
- Kazionny, B., Wells, C. D., Kluge, H., Gusseyanova, N., and Molotilov, V. Implications of the growing HIV-1 epidemic for tuberculosis control in Russia. (2001); *Lancet*, 358: 1513-1514.

- Keshavjee, S., Gelmanova, I. Y., Farmer, P. E., Mishustin, S. P., Strelis, A. K., Andreev, Y. G., Pasechnikov, A. D., Atwood, S., Mukherjee, J. S., Rich, M. L., Furin, J. J., Nardell, E. A., Kim, J. Y., and Shin, S. S. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. (2008a); *Lancet*.
- Keshavjee, S., Gelmanova, I. Y., Pasechnikov, A. D., Mishustin, S. P., Andreev, Y. G., Yedilbayev, A., Furin, J. J., Mukherjee, J. S., Rich, M. L., Nardell, E. A., Farmer, P. E., Kim, J. Y., and Shin, S. S. Treating multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: developing programs that address the linkage between poverty and disease. (2008b); *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1136: 1-11.
- Kherosheva, T., Thorpe, L. E., Kiryanova, E., Rybka, L., Gerasichev, V., Shulgina, M., Nemtsova, E., Aptekar, T., Kluge, H., Jakubowiak, W., Grzemska, M., Aquino, G., Wells, C., and Kazionny, B. Encouraging outcomes in the first year of a TB control demonstration program: Orel Oblast, Russia. (2003); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 7: 1045-1051.
- Kimerling, M. E. The Russian equation: an evolving paradigm in tuberculosis control. (2000); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 4: S160-S167.
- Kimerling, M. E., Kluge, H., Vezhnina, N., Iacovazzi, T., Demeulenaere, T., Portaels, F., and Matthys, F. Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB. (1999); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 3: 451-453.
- Kimerling, M. E., Slavuckij, A., Chavers, S., Peremtin, G. G., Tonkel, T., Sirotkina, O., Golubchikova, V., and Baddeley, A. The risk of MDR-TB and polyresistant tuberculosis among the civilian population of Tomsk city, Siberia, 1999. (2003); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 7: 866-872.
- Kipp, W. Tuberculosis in the eastern European countries and the former USSR. (2001); *Healthc. Manage. Forum*, 14: 54-59.
- Kochi, A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. 1991. (2001); *Bull. World Health Organ*, 79: 71-75.
- Kourbatova, E. V., Borodulin, B. E., Borodulina, E. A., del, R. C., Blumberg, H. M., and Leonard, M. K., Jr. Risk factors for mortality among adult patients with newly diagnosed tuberculosis in Samara, Russia. (2006); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 10: 1224-1230.
- Kovalev, S. Y., Kamaev, E. Y., Kravchenko, M. A., Kurepina, N. E., and Skornikov, S. N. Genetic analysis of mycobacterium tuberculosis strains iso-

lated in Ural region, Russian Federation, by MIRU-VNTR genotyping. (2005); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 9: 746-752.

Le, C., V, Cols, C., and Maridonneau-Parini, I. Nonopsonic phagocytosis of zymosan and *Mycobacterium kansasii* by CR3 (CD11b/CD18) involves distinct molecular determinants and is or is not coupled with NADPH oxidase activation. (2000); *Infect. Immun.*, 68: 4736-4745.

Lobacheva, T., Asikainen, T., and Giesecke, J. Risk factors for developing tuberculosis in remand prisons in St. Petersburg, Russia - a case-control study. (2007); *Eur. J. Epidemiol.*, 22: 121-127.

Marx, F. M., Atun, R. A., Jakubowiak, W., McKee, M., and Coker, R. J. Reform of tuberculosis control and DOTS within Russian public health systems: an ecological study. (2007); *Eur. J. Public Health*, 17: 98-103.

Mathew, T. A., Ovsyanikova, T. N., Shin, S. S., Gelmanova, I., Balbuena, D. A., Atwood, S., Peremitin, G. G., Strelis, A. K., and Murray, M. B. Causes of death during tuberculosis treatment in Tomsk Oblast, Russia. (2006); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 10: 857-863.

Mawer, C., Ignatenko, N., Wares, D., Strelis, A., Golubchikova, V., Yanova, G., Lyagoshina, T., Sharaburova, O., and Banatvala, N. Comparison of the effectiveness of WHO short-course chemotherapy and standard Russian antituberculous regimens in Tomsk, western Siberia. (2001); *Lancet*, 358: 445-449.

Meux, C. Tuberculosis in prisons. (1995); *Lancet*, 346: 1239-.

Migliori, G. B., Espinal, M., Danilova, I. D., Punga, V. V., Grzemska, M., and Raviglione, M. C. Frequency of recurrence among MDR-tB cases 'successfully' treated with standardised short-course chemotherapy. (2002); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 6: 858-864.

Migliori, G. B., Khomenko, A. G., Punga, V. V., Ambrosetti, M., Danilova, I., Ribka, L. N., Grzemska, M., Sawert, H., and Raviglione, M. C. Cost-effectiveness analysis of tuberculosis control policies in Ivanovo Oblast, Russian Federation. Ivanovo Tuberculosis Project Study Group. (1998); *Bull. World Health Organ*, 76: 475-483.

Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation and State Sanitary and Epidemiological Surveillance Committee of the Russian Federation Organization of differentiated fluorographic examinations of the population for detection of thoracic diseases. Guidelines No. 95/42. (1996).

- Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation Prikaz RF No. 324. Clinical Classification of Tuberculosis. (1995).
- Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation Prikaz RF No. 109. On improving tuberculosis control in the Russian Federation. (2003).
- Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation Prikaz RF No. 50. On implementing of TB recording/reporting documentation for tuberculosis monitoring. (2004).
- Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation Unterprogramm "Tuberkulose" des föderalen Zielprogramms "Vorbeugung und Bekämpfung der sozial bedeutsamen Krankheiten 2007-2011". (2006).
- Mokrousov, I., Narvskaya, O., Limeschenko, E., Otten, T., and Vyshnevskiy, B. Novel IS6110 insertion sites in the direct repeat locus of *Mycobacterium tuberculosis* clinical strains from the St. Petersburg area of Russia and evolutionary and epidemiological considerations. (2002a); *J. Clin. Microbiol.*, 40: 1504-1507.
- Mokrousov, I., Narvskaya, O., Otten, T., Limeschenko, E., Steklova, L., and Vyshnevskiy, B. High prevalence of KatG Ser315Thr substitution among isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from northwestern Russia, 1996 to 2001. (2002b); *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46: 1417-1424.
- Narvskaya, O., Otten, T., Limeschenko, E., Sapozhnikova, N., Graschenkova, O., Steklova, L., Nikonova, A., Filipenko, M. L., Mokrousov, I., and Vyshnevskiy, B. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by a strain of *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family in St. Petersburg, Russia. (2002); *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 21: 596-602.
- Nathanson, E., Lambregts-van, W. C., Rich, M. L., Gupta, R., Bayona, J., Blondal, K., Caminero, J. A., Cegielski, J. P., Danilovits, M., Espinal, M. A., Hollo, V., Jaramillo, E., Leimane, V., Mitnick, C. D., Mukherjee, J. S., Nunn, P., Pasechnikov, A., Tupasi, T., Wells, C., and Raviglione, M. C. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. (2006); *Emerg. Infect. Dis.*, 12: 1389-1397.
- Niemann, S., Rusch-Gerdes, S., and Richter, E. IS6110 fingerprinting of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Germany during 1995. (1997); *J. Clin. Microbiol.*, 35: 3015-3020.
- Pai, M., Riley, L. W., and Colford, J. M., Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. (2004); *Lancet Infect. Dis.*, 4: 761-776.

- Pardini, M., Iona, E., Varaine, F., Karakozian, H., Arzumanian, H., Brunori, L., Orefici, G., and Fattorini, L. Mycobacterium tuberculosis drug resistance, Abkhazia. (2005); *Emerg. Infect. Dis.*, 11: 501-503.
- Perelman, M. I. Tuberculosis in Russia. (2000); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 4: 1097-1103.
- Portaels, F., Rigouts, L., and Bastian, I. Addressing multidrug-resistant tuberculosis in penitentiary hospitals and in the general population of the former Soviet Union. (1999); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 3: 582-588.
- Prodinger, W. M., Brandstatter, A., Naumann, L., Pacciarini, M., Kubica, T., Boschioli, M. L., Aranaz, A., Nagy, G., Cvetnic, Z., Ocepek, M., Skrypnik, A., Erler, W., Niemann, S., Pavlik, I., and Moser, I. Characterization of Mycobacterium caprae isolates from Europe by mycobacterial interspersed repetitive unit genotyping. (2005); *J. Clin. Microbiol.*, 43: 4984-4992.
- Ramakrishnan, L., Federspiel, N. A., and Falkow, S. Granuloma-specific expression of Mycobacterium virulence proteins from the glycine-rich PE-PGRS family. (2000); *Science*, 288: 1436-1439.
- Raviglione, M. C., Rieder, H. L., Styblo, K., Khomenko, A. G., Esteves, K., and Kochi, A. Tuberculosis trends in eastern Europe and the former USSR. (1994); *Tuber. Lung Dis.*, 75: 400-416.
- Reece, S. T. and Kaufmann, S. H. Rational design of vaccines against tuberculosis directed by basic immunology. (2008); *Int. J. Med. Microbiol.*, 298: 143-150.
- Ridderhof J, Humes R, and Boulalibal R External quality assessment for AFB smear microscopy. (2006); 9-104.
- Ritz, N., Hanekom, W. A., Robins-Browne, R., Britton, W. J., and Curtis, N. Influence of BCG vaccine strain on the immune response and protection against tuberculosis. (2008); *FEMS Microbiol. Rev.*, 32: 821-841.
- Robert Koch-Institut Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose 2007. (2009).
- Ruddy, M., Balabanova, Y., Graham, C., Fedorin, I., Malomanova, N., Elisarova, E., Kuznetznov, S., Gusarova, G., Zakharova, S., Melentyev, A., Krukova, E., Golishevskaya, V., Erokhin, V., Dorozhkova, I., and Drobniowski, F. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. (2005); *Thorax*, 60: 130-135.

- Ruohonen, R. P., Goloubeva, T. M., Trnka, L., Fomin, M. M., Zhemkova, G. A., Sinitsyn, A. V., Lichachev, A. A., and Koskela, K. G. Implementation of the DOTS strategy for tuberculosis in the Leningrad Region, Russian Federation (1998-1999). (2002); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 6: 192-197.
- Shilova, M. V. Specific features of the spread of tuberculosis in Russia at the end of the 20th century. (2001); *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 953: 124-132.
- Shilova, M. V. and Dye, C. The resurgence of tuberculosis in Russia. (2001); *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.*, 356: 1069-1075.
- Shin, S. S., Pasechnikov, A. D., Gelmanova, I. Y., Peremitin, G. G., Strelis, A. K., Mishustin, S., Barnashov, A., Karpeichik, Y., Andreev, Y. G., Golubchikova, V. T., Tonkel, T. P., Yanova, G. V., Nikiforov, M., Yedilbayev, A., Mukherjee, J. S., Furin, J. J., Barry, D. J., Farmer, P. E., Rich, M. L., and Keshavjee, S. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia. (2006); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 10: 402-408.
- Shukshin, A. Tough measures in Russian prisons slow spread of TB. (2006); *Bull. World Health Organ*, 84: 265-266.
- Skachkova, E. I. and Dergachiev, A. V. [Organisation der Identifizierung und Erstuntersuchung von Tuberkulosepatienten in der Russischen Föderation] Russisch. (2007).
- Skeiky, Y. A. and Sadoff, J. C. Advances in tuberculosis vaccine strategies. (2006); *Nat. Rev. Microbiol.*, 4: 469-476.
- Slavuckij, A., Sizaire, V., Lobera, L., Matthys, F., and Kimerling, M. E. Decentralization of the DOTS programme within a Russian penitentiary system. How to ensure the continuity of tuberculosis treatment in pre-trial detention centres. (2002); *Eur. J. Public Health*, 12: 94-98.
- Spradling, P., Nemtsova, E., Aptekar, T., Shulgina, M., Rybka, L., Wells, C., Aquino, G., Kluge, H., Jakubowiak, W., Binkin, N., and Kazeonny, B. Anti-tuberculosis drug resistance in community and prison patients, Orel Oblast, Russian Federation. (2002); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 6: 757-762.
- Stead, W. W. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection? (1967); *Am. Rev. Respir. Dis.*, 95: 729-745.
- Stern, V Sentenced to die? *International Prison Studies*. (1999).
- Suarez, P. G., Watt, C. J., Alarcon, E., Portocarrero, J., Zavala, D., Canales, R., Luelmo, F., Espinal, M. A., and Dye, C. The dynamics of tuberculosis in

response to 10 years of intensive control effort in Peru. (2001); *J. Infect. Dis.*, 184: 473-478.

The Federal Government of Russia Resolution No. 892 of the Government of the Russian Federation. (2001).

The Global Fund (GFATM) Grant Performance Report. The Russian Federation; grant No. Rus-G04-T. (2008).

Toungoussova, O. S., Bjune, G., and Caugant, D. A. Epidemic of tuberculosis in the former Soviet Union: social and biological reasons. (2006); *Tuberculosis. (Edinb.)*, 86: 1-10.

Toungoussova, O. S., Mariandyshev, A., Bjune, G., Sandven, P., and Caugant, D. A. Molecular epidemiology and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the Archangel prison in Russia: predominance of the W-Beijing clone family. (2003); *Clin. Infect. Dis.*, 37: 665-672.

Toungoussova, O. S., Sandven, P., Mariandyshev, A. O., Nizovtseva, N. I., Bjune, G., and Caugant, D. A. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. (2002); *J. Clin. Microbiol.*, 40: 1930-1937.

Ulrichs, T. [Immunology of tuberculosis and current status of vaccine development]. (2008); *Pneumologie*, 62: 143-147.

Ulrichs, T. and Kaufmann, S. H. Mycobacterial persistence and immunity. (2002); *Front Biosci.*, 7: d458-d469.

Ulrichs, T. and Kaufmann, S. H. [Immunology of tuberculosis: impact on the development of novel vaccines]. (2003); *Internist (Berl)*, 44: 1374-1384.

Ulrichs, T., Kosmiadi, G. A., Jorg, S., Pradl, L., Titukhina, M., Mishenko, V., Gushina, N., and Kaufmann, S. H. Differential organization of the local immune response in patients with active cavitary tuberculosis or with non-progressive tuberculoma. (2005); *J. Infect. Dis.*, 192: 89-97.

Ulrichs, T., Kosmiadi, G. A., Trusov, V., Jorg, S., Pradl, L., Titukhina, M., Mishenko, V., Gushina, N., and Kaufmann, S. H. Human tuberculous granulomas induce peripheral lymphoid follicle-like structures to orchestrate local host defence in the lung. (2004); *J. Pathol.*, 204: 217-228.

Vallin J, Andreev E, Meslé F, and Shkolnikov V Geographical diversity of cause-of-death patterns and trends in Russia. (2005); *Demographic Research*, 12: 323-380.

- Van Rie, A., Warren, R., Richardson, M., Victor, T. C., Gie, R. P., Enarson, D. A., Beyers, N., and van Helden, P. D. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. (1999); *N. Engl. J. Med.*, 341: 1174-1179.
- Van, R. A., Zhemkov, V., Granskaya, J., Steklova, L., Shpakovskaya, L., Wendelboe, A., Kozlov, A., Ryder, R., and Salfinger, M. TB and HIV in St Petersburg, Russia: a looming catastrophe? (2005); *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 9: 740-745.
- Viljanen, M. K., Vyshnevskiy, B. I., Otten, T. F., Vyshnevskaya, E., Marjamaki, M., Soini, H., Laippala, P. J., and Vasilyef, A. V. Survey of drug-resistant tuberculosis in northwestern Russia from 1984 through 1994. (1998); *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 17: 177-183.
- Webster, P. World Bank approves loan to help Russia tackle HIV/AIDS and tuberculosis. (2003); *Lancet*, 361: 1355-.
- Woith, W. M. and Larson, J. L. Delay in seeking treatment and adherence to tuberculosis medications in Russia: a survey of patients from two clinics. (2008); *Int. J. Nurs. Stud.*, 45: 1163-1174.
- World Health Assembly WHA resolution 59.24: Public health, innovation, essential health research and intellectual property rights: towards a global strategy and plan of action. (2006);
http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59/A59_R24-en.pdf.
- World Health Assembly WHA resolution 60.19: Tuberculosis control: progress and longterm planning. (2007);
http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R19-en.pdf.
- World Health Organization Ottawa Charter for health promotion. (1986);
http://www.euro.who.int/AboutWHO/Policy/20010827_2.
- World Health Organization Improving the cost-effectiveness of TB control in the Russian Federation: The role of inpatient care (workshop). (2005);
http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_HTM_TB_2005.357_2_eng.pdf.
- World Health Organization The Stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. (2006).
- World Health Organization Anti-tuberculosis drug resistance in the world, 4th Global Report. (2008a).
- World Health Organization Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing: WHO report 2008. (2008b).

World Health Organization Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing: WHO report 2009. (2009a).

World Health Organization Pursue high-quality DOTS expansion and enhancement. (2009b); <http://www.who.int/tb/dots/en/>, last access: January 2009-.

World Health Organization and Stop Tb Partnership Achieving the targets: what needs to be done? The global plan to stop TB 2006 - 2015. (2005); www.stoptb.org/globalplan/assets/documents/GP_P1_S2.pdf.

World Health Organization, E. O. "Health for all", WHO-Euro database.

World Health Organization, E. O. The Berlin Declaration on Tuberculosis. (2009c); <http://www.euro.who.int/Document/E90833.pdf>.

Yerokhin, V. V., Punga, V. V., and Rybka, L. N. Tuberculosis in Russia and the problem of multiple drug resistance. (2001); Ann. N. Y. Acad. Sci., 953: 133-137.

11. Anhang

Definition und Einteilung von Tuberkulosepatienten in Gruppen als Basis für den Prikaz Nr. 109 (Ministry of Health and Social Welfare of the Russian Federation, 2003)

Definitions used in the Russian Federation for dispensary groups and patient groups based on registration history and treatment outcomes

Definitions approved by the Russian Ministry of Health Executive Order #109 of 23.03.2003 "On improvement of TB activities in the Russian Federation" (16).

1. Groups of dispensary follow up and TB registration for adult patients of TB facilities.

Group Zero (0) - for the follow up of persons with unspecified TB activity (cases suspected of TB) and in need of differential diagnosis of TB of any site; persons in need of specifying of TB activity are included in group 0 subgroup A (0-A); persons in need of differential diagnostics of TB and other diseases are included in group 0 subgroup B (0-B).

I-A (MbT+)⁴⁷ - for the follow up of new TB cases MbT+.

I-A (MbT-) - for the follow up of new TB cases MbT-.

I-B (MbT+) - for the follow up of TB relapses MbT+.

I-B (MbT-) - for the follow up of TB relapses MbT-.

I-B - for the follow up of patients with premature treatment interruptions and patients avoiding evaluation.

Patient transfer to group I-B occurs 1 month after a failed contact.

II-A - for the follow up of patients with chronic TB who may be cured with intensive treatment.

II-B - for the follow up of patients with chronic TB in need of rehabilitation, symptomatic treatment and when indicated – in need of TB therapy.

III - for persons with non-active TB indications after clinical cure.

2. Groups of dispensary follow up and registration of children and adolescents at TB facilities

Group Zero (0) – follow up of children and adolescents referred to TB services for specifying the nature of a positive sensitivity to tuberculin and/or for differential diagnostics for the purpose of confirmation or exclusion of TB of any site.

Group I A - patients with active forms of disseminated and complicated TB of any site.

Group I B - patients with active TB at any site with small and non-complicated TB forms.

Group II - patients with active TB at any site with chronic disease.

Group III - children and adolescents at risk of TB relapse at any site. It includes 2 subgroups: **III-A** – new cases with residual post-TB changes; **III-B** – persons transferred from groups I and II, as well as from subgroup III-A.

Group IV - children and adolescents in contact with sources of TB infection. It has two subgroups: **IV-A** – persons in contact with MbT+ family members, relatives and household, as well as in contact with MbT+ individuals at the facilities for children and adolescents; children and adolescents living in the territory of TB facilities; **IV-B** – persons in contact with active MbT- TB patients; from families of livestock farmers working at farms with unfavorable TB situations, as well as from families with livestock having TB.

⁴⁷ MbT - mycobacteria of tuberculosis, see the list of abbreviations

Group V – children and adolescents with complications after TB vaccinations. It includes 3 subgroups: **V-A** – patients with generalized and extended lesions; **V-B** – patients with local and circumscribed lesions; **V-B** – patients with non-active localized complications, both new cases and transferred from groups V-A and V-B.

Group VI – persons at high risk of localized TB. It includes 3 subgroups: **VI-A** – children and adolescents at an early stage of primary TB infection (conversion of tubercular tests); **VI-B** – previously infected children and adolescents with hyperergic reaction to tuberculin; **VI-B** – children and adolescents with increasing tuberculin sensitivity.

3. General definitions.

Chemotherapy regimen – The combination of TB drugs, duration of their administration, time and scope of follow up evaluations, as well as organizational forms of treatment, based on patient group.

Tuberculosis of uncertain activity – Uncertain changes in TB activity in the lungs and other organs.

Active tuberculosis – a specific inflammatory process caused by TB mycobacteria (MbT) which can be detected by a complex of clinical, laboratory and radiological evidences.

Chronic course of active TB forms – long-term (over 2 year), undulating course of the disease with the alternation of remissions and exacerbations, when the clinical, radiological and bacteriological evidence of TB process activity persists.

Clinical cure – disappearance of all evidence of the active TB process as the result of a performed basic course of the comprehensive treatment. Declaration of a clinical cure from TB and the moment of completion of the effective course of the comprehensive treatment are defined by the lack of evidence of any TB process developing within 2-3 months.

Criteria of treatment effectiveness are:

- disappearance of clinical and laboratory signs of TB inflammation;
- continued cessation of bacterial excretion confirmed by microscopy and culture tests;
- regression of radiological manifestations of TB (focal, infiltrative, destructive);
- rehabilitation of patient functional and working abilities

Patients with bacterial excretion (bacteriological positive TB patients) – TB patients who have MbT detected in their biological fluids and/or pathological material. Among extrapulmonary TB cases, patients with bacterial excretion are those who have MbT detected in fistula discharge, in urine, menstrual blood and discharges of other organs.

Multi-drug resistance – Resistance to both isoniazid and rifampicin, with or without resistance to any other TB drugs.

Polyresistance – Resistance to any two or more TB drugs without resistance to both isoniazid and rifampicin.

Bacteriological conversion (dispensary follow up definition) – disappearance of MbT from bodily fluids and pathological discharges excreted into the external environment. This requires confirmation by two consecutive microscopy and culture tests with an interval of 2-3 months after the first negative test result.

Residual post-TB effects – dense calcinated foci and foci of varying size, fibrotic and cirrhotic changes (including residual sanified lesions), plural thickenings, post-surgical changes in the lungs, pleura and other organs, as well as functional deviations after clinical cure. Single (as many as 3) small (up to 1 cm), dense and calcinated foci, circumscribed fibrosis (within 2 segments) are considered to be minor residual effects. All other residual effects are considered major.

Destructive TB – an active form of the TB disease course with cavitations confirmed by a complex of radiological methods of examination. The main detection method for destructive changes in the organs and tissues is x-ray examination (radiological - radiograms, tomograms).

Exacerbation (progressing) – appearance of new evidence of the active TB process after a period of improvement, and aggravation of the disease during follow up in groups I and II prior to the diagnosis of clinical cure. Exacerbation is evidence of failing treatment which requires treatment adjustment.

Relapse – appearance of new evidence of active TB in persons with a previous history of TB and cured; these are patients from follow up group III or purged from the registry due to cure.

Definitions approved by Russian Ministry of Health Executive Order # 50 of 13.02.2004 “On the introduction of recording and reporting documentation for TB monitoring” (12).

1. Groups of patients by their registration for treatment:

New cases – patients who have never had treatment for TB or have taken TB drugs for less than one month⁴⁸.

Relapses – new episodes of disease in patients with a previous effective course of chemotherapy and new evidence of active TB, including positive results of sputum microscopy or culture tests and/or clear clinical-radiological evidence of TB.

Treatment after failure – treatment after a previous ineffective course of chemotherapy (persistent bacterial excretion or a new episode of bacterial excretion confirmed by any method at month 5 or later during treatment, or clinical and radiological confirmation of a failed course).

Treatment after default – treatment of patients after a treatment interruption for 2 months or more.

Transferred out (for treatment continuation) – patients who have arrived from another administrative territory or another department (another registry), where they had initiated a chemotherapy course; these patients are registered for the continuation of treatment and the corresponding information on those patients is available.

Other – patients who do not meet any of the definitions given above, but for whom a decision has been made about provision of a chemotherapy course.

2. Treatment outcomes

Successful course of chemotherapy confirmed by smear microscopy - a treatment outcome, in which a patient had positive sputum smear microscopy results prior to treatment initiation, received all doses of the drugs indicated in the treatment regimen, and by the end of the course had at least two negative sputum microscopy results registered at month 5 and later during treatment.

Successful course of chemotherapy confirmed by culture - a treatment outcome, in which a patient had positive culture results prior to treatment initiation, and by the end of the course had at least two negative sputum culture results registered at month 5 and later during treatment.

Successful course of chemotherapy with clinical and radiological confirmation - a treatment outcome, in which a patient:

⁴⁸ According to Executive Order #109 (11), the Central Consultative Committee of Physicians makes decisions about the registration of new cases and patients' removal from the registry when a TB specialist or other expert from a TB facility (TB ward) presents the case to the Committee review.

- had negative results of sputum smear microscopy and culture before treatment initiation, received all doses of the drugs indicated in the treatment regimen, and had negative sputum microscopy and culture results registered at all stages of treatment;

- had positive sputum microscopy and/or culture results prior to treatment initiation, received all doses of the drugs indicated in the treatment regimen, but did not have the necessary number of negative sputum microscopy and culture results registered at month 5 and later during treatment.

Failed course of chemotherapy - a treatment outcome when a patient remains smear positive or becomes smear positive at month 5 or later during treatment.

Failed course of chemotherapy confirmed by sputum culture - a treatment outcome when a patient had positive culture results at the beginning of treatment and the results remain positive at month 5 or later during treatment

Failed course of chemotherapy with clinical and radiological confirmation - a treatment outcome when a patient had negative smear microscopy and culture results at the beginning of treatment, and the results remained negative at all stages of treatment, but there was clear clinical and radiological evidence of progressive TB at month 5 or later during treatment.

Died of TB - a treatment outcome registered in the case of patient death from TB during the treatment course.

Died of other causes - a treatment outcome registered in the case of patient death during the course of treatment of causes other than TB.

Chemotherapy default (interruption) - a treatment outcome in which a patient has interrupted the course of chemotherapy for 2 or more months.

Transferred out - patients who have left the administrative territory or was transferred from one department to another (e.g.: released from a prison where TB treatment was initiated) and the final treatment outcome is unknown.

Cohort – patients registered during a specified quarter.

Basic course of chemotherapy of TB patients – a complex of treatment activities, which includes intensive and continuation phases for the achievement of clinical cure of the active TB disease course.