

D. Sagebiel
A. Brendel
M. Forßbohm
R. Loddenkemper

Gefährliche Zunahme multiresistenter Tuberkulosen in der ehemaligen Sowjetunion

Serious Increase of Multi-drug Resistant Tuberculosis in the Former Soviet-Union

Einleitung

Seit dem Zusammenbruch der ehemaligen Sowjetunion nimmt die Tuberkulose in den Neuen Unabhängigen Staaten (NUS) besorgniserregend zu. Zusätzlich verschärft wird die Situation durch das Auftreten resistenter Tuberkulosestämmen als Folge einer inadäquaten Tuberkulosetherapie. Besonders bedenklich ist die Zunahme der Multiresistenz (MDR), d.h. Resistenz gegen mindestens die zwei wichtigsten Tuberkulosemedikamente, Isoniazid und Rifampicin. Weltweit sind bereits bis zu 50 Millionen Menschen mit resistenten Tuberkulosebakterien infiziert.

Tuberkulose in der Welt

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht davon aus, dass nahezu ein Drittel der Weltbevölkerung mit dem Tuberkulosebakterium infiziert ist. Von den weltweit 100 Millionen Menschen, die sich jährlich neu infizieren, erkranken im Laufe ihres Lebens ca. 5–10% an einer aktiven Tuberkulose. Weltweit erkrankten 1999 insgesamt 8,4 Millionen Menschen, davon mehr als 95% in den Entwicklungsländern. Ungefähr zwei Millionen Menschen sterben jährlich an Tuberkulose [3,14,19]. Ursachen sind die demographische Entwicklung, die Verarmung vieler Länder, die Auswirkungen von Krieg und Migration sowie vor allem auch die HIV-Epidemie.

Knapp 10% (362 532 Fälle) aller der WHO 1999 gemeldeten Erkrankungen stammten aus der Europäischen Region (Europe Region nach WHO, inklusive Zentral- und Osteuropa), durchschnittlich lag die Inzidenz hier bei 42/100 000 Einwohner. Die Spannweite der Inzidenz in den westeuropäischen Staaten lag zwischen 6 (Malta) und 47/100 000 (Portugal). Im Vergleich dazu fand sich in der Russischen Föderation als größtem Land

der Europe Region eine Inzidenz von 91/100 000, die höchste Inzidenz in dieser WHO-Region gab Kasachstan mit 154/100 000 an. In Hochprävalenzländern wie dem südlich der Sahara gelegenen Afrika und Südostasien fanden sich zum Teil noch weitaus höhere Inzidenzen von über 400 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner [19].

Demgegenüber war in Deutschland in den vergangenen Jahrzehnten ein kontinuierlicher Rückgang der Tuberkuloseerkrankungen zu verzeichnen, der sich auch 2000 fortsetzte. Es erkrankten 9064 Menschen an einer aktiven Tuberkulose, entsprechend einer Inzidenz von 11/100 000. Ein Drittel der Fälle waren ausländische Patienten, die Inzidenz in dieser Personengruppe betrug 41,5/100 000. Da die Tuberkulose ein grenzüberschreitendes Problem darstellt, ist insbesondere auch die Entwicklung in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion für Deutschland epidemiologisch von Bedeutung [9,11,13,15].

Entwicklung der Tuberkulose in der ehemaligen Sowjetunion (den NUS)

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts war die Tuberkulosemortalität in den Ländern Osteuropas hoch, sie nahm jedoch bis zu den beiden Weltkriegen deutlich ab. Infolge der Weltkriege waren dann Mortalitätsgipfel zu beobachten. Unter zunehmendem Einsatz antituberkulös wirksamer Medikamente wurde bis Ende der 80er Jahre ein weiterer Rückgang der Neuerkrankungsraten und Mortalitäten beobachtet.

Die Schwierigkeiten in den NUS bei der Umwandlung von sozialistischen zu marktgesteuerten Wirtschaftssystemen in den 90er Jahren mit entsprechenden sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen sowie Funktionseinbußen des öffentlichen Gesund-

Institutsangaben

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), Berlin

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Loddenkemper · Pneumologische Abteilung II
Lungenklinik Heckeshorn · Zum Heckeshorn 33 · 14109 Berlin

Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 7–10 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

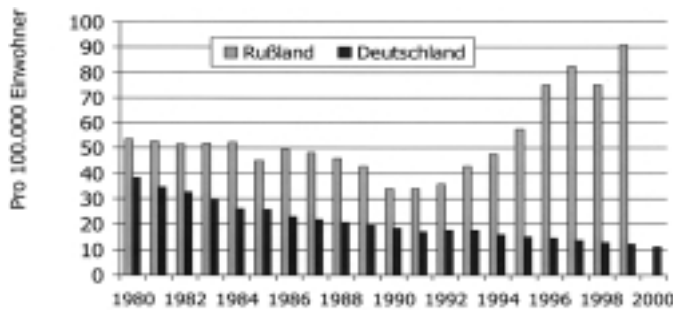


Abb. 1 Tuberkuloseinzidenz in Rußland (Russische Föderation) und in Deutschland 1980 – 2000.

heitswesens haben jedoch zu einem deutlichen Anstieg der Tuberkuloseinzidenzen geführt (Russische Föderation: 1990: 34,1/100 000; 1999: 91/100 000). Die Abb. 1 zeigt die Entwicklung der Tuberkuloseinzidenz in der Russischen Föderation und in Deutschland seit 1980. Auch die Tuberkulosemortalität nimmt in großem Ausmaß zu und spiegelt die späte Fallfindung und geringen Heilungschancen, oftmals durch den Mangel an Erstrangmedikamenten, in der Russischen Föderation wider. Starben 1980 11,8/100 000 Einwohner in Russland an Tuberkulose, so ist nach einem Rückgang auf 6,5/100 000 (1990) eine erhebliche Erhöhung der Mortalität in der Russischen Föderation auf 20/100 000 (1999) zu beobachten.

Resistenzentwicklung von *M. tuberculosis*

Die Situation in den NUS wird erheblich durch das vermehrte Auftreten resistenter Tuberkulosestämmen verschärft. Verantwortlich für diese Entwicklung ist in erster Linie eine inadäquate Tuberkulosetherapie. Hier sind mangelnde Verfügbarkeit und schlechte Qualität der Antituberkulotika sowie der nicht ausreichende Einsatz einer kombinierten Chemotherapie und die gelegentliche Bevorzugung einer Monotherapie zu nennen. In diesem Zusammenhang spielen fehlende Krankheitseinsicht und mangelnde Therapieadhärenz des Patienten, aber auch unzureichendes Patientenmonitoring und Case Management, eine entscheidende Rolle. Unkontrollierte Verteilung von Medikamenten führt zur unsachgemäßen Anwendung und damit zur Zunahme von Resistenzen.

Am gefürchtetsten ist die Multiresistenz, da ihre Behandlung schwierig, langwierig und vor allem aufgrund der benötigten Zweitangmedikamente sehr teuer ist [2, 20]. Laut Perelman [12] sind in der Russischen Föderation bereits bis zu 20% der Tuberkulosepatienten mit multiresistenten Erregern infiziert. Nach Erhebungen der WHO und der IUATLD [5] finden sich die höchsten MDR-Raten bei nicht vorbehandelten Patienten in Estland mit 14,1%, in China (Henan Provinz) mit 10,8% sowie in Lettland und der Russischen Föderation (Ivanovo Oblast) mit 9%. Die kombinierten Multiresistenzraten (d. h. vorbehandelter und nicht vorbehandelter Patienten) lagen 1998 in Ivanovo Oblast (Russische Föderation) bei 12,3%, in Estland bei 18,1% und in Lettland bei 12,0% [21]. Die Lage wird zudem durch die steigende Zahl HIV/TB-koinfizierter Patienten kompliziert [12, 16, 17].

Auch vor den Industrienationen macht diese Entwicklung nicht Halt und hat für Deutschland aufgrund der geographischen Nähe besondere Relevanz. Dieses verdeutlichen auch die Zahlen der DZK-Studie: Im Jahr 2000 bestand bei 8,7% der Tuberkulosen eine Resistenz gegenüber einem Antituberkulotikum erster Wahl und bei 1,7% eine Multiresistenz. Demgegenüber stellt sich die Situation bei den in den NUS Geborenen dramatisch dar. Hier fanden sich die höchsten Resistenzraten gegenüber jeglichen Erstrangmedikamenten mit 33,5%, und auch die Multiresistenz lag mit 8,5% in dieser Gruppe am höchsten [4, 6].

Tuberkulose in Gefängnissen

Hervorzuheben ist zudem die besonders problematische Situation in Gefängnissen und ähnlichen Umfeldern, insbesondere in den Staaten der ehemaligen Sowjetunion [1]. Hier werden Inzidenzen von bis zu 7000 pro 100 000 gemeldet [21]. Für die Russische Föderation wird geschätzt, dass jeder Zehnte der ungefähr eine Million Strafgefangenen an Tuberkulose erkrankt ist, und die Inzidenz wird nach offiziellen Angaben mit ungefähr 3000 pro 100 000 Inhaftierten angegeben. Problematisch sind vor allem auch die hohen Resistenzraten, die weit über denen der Allgemeinbevölkerung liegen, und die zunehmende Ausbreitung von HIV.

HIV und Tuberkulose

In verschiedenen Ländern hat sich aufgrund von HIV die Zahl der Tuberkulosefälle verdoppelt, in einigen Regionen sind bis zu 75% der Tuberkulosepatienten HIV-positiv [7]. Global gesehen ist die Tuberkulose daher heutzutage eine der wichtigsten Infektionskrankheiten und bei HIV-Infizierten Todesursache Nummer eins. Hier sind auch insbesondere im osteuropäischen Raum aufgrund rapide zunehmender HIV-Raten ernsthafte Auswirkungen auf die Tuberkuloseepidemiologie zu befürchten [12, 16]. Nach Angaben von UNAIDS verdoppelt sich die Anzahl der HIV-Neuinfektionen in der Russischen Föderation jährlich, und im Juni 2001 wurde die Gesamtzahl mit 129 000 angegeben (1998: 10 993). UNAIDS schätzt, dass die wirkliche Zahl HIV-Infizierter mehrfach höher liegt [18].

Therapie und Diagnostik

Trotz der aktuellen Verbesserung der Medikamentenversorgung in der Russischen Föderation gestaltet sich die Verfügbarkeit antituberkulotischer Medikamente in vielen Regionen problematisch. Es kommen nicht-standardisierte und inadäquate Therapieregime zum Einsatz, oft auch verbunden mit mangelnden Isolierungsmaßnahmen sowie unnötigen und langen Krankenhausaufenthalten (Abb. 2). Auch halten viele Länder an kostenintensiven Maßnahmen der aktiven Fallfindung, d. h. aufwendigen Massen-(Röntgen)-Reihenuntersuchungen, fest, wodurch eine sinnvolle Verwendung der knappen finanziellen Ressourcen zusätzlich behindert wird [9, 15].

Unzureichende Qualitätskontrollen der bakteriologischen Untersuchungen erschweren darüber hinaus die Diagnostik und Therapie, insbesondere beim Vorliegen von Resistenzen. Zudem



Abb. 2 Tuberkulosepatientinnen in der Republik Tywa, Russische Föderation.

wird die radiologisch und klinisch orientierte Diagnostik und Verlaufskontrolle häufig einer bakteriologisch gestützten Kontrolle vorgezogen.

Voraussetzungen für eine erfolgreiche Tuberkulose-Bekämpfung

Eine erfolgreiche Behandlung und Eindämmung der Tuberkulose-Epidemie in den NUS liegt im nationalen und internationalen Interesse. Die Zunahme der Tuberkulose in den NUS, und hier insbesondere der Anstieg der (Multi-)Resistenzen, macht eine stärkere deutsche Beteiligung an internationalen Tuberkulose-Kontrollmaßnahmen vor Ort erforderlich. Effektive Maßnahmen bei der erfolgreichen Tuberkulosebekämpfung setzen, neben den erforderlichen politischen Rahmenbedingungen, die Bereitstellung der grundlegenden diagnostischen und therapeutischen Verfahren mit Einsatz international anerkannter standardisierter Therapieregime, und hier insbesondere von der WHO propagierte Programme, voraus.

Besondere Aufmerksamkeit verlangt die Situation in den Gefängnissen mit der enorm hohen Infektions- und Erkrankungsrate sowie dem großen Anteil an MDR-Fällen.

Zur Verhinderung der weiteren Ausbreitung multiresistenter Tuberkulosen sind ein zeitnahe und effizientes Monitoring der Medikamentenresistenzen weltweit und die Adaptation der erfolgreichen Therapiestandards, insbesondere unter Berücksichtigung der Bedingungen in den NUS, zu fordern. Die diagnostischen Voraussetzungen mit mikroskopischem und kulturellem Nachweis des Tuberkuloseerregers sowie Sensibilitätsprüfungen müssen möglichst überall geschaffen werden. Die Entwicklung und Einführung zuverlässiger Schnelltestverfahren zur Diagnostik und Sensibilitätsbestimmung für die NUS mit ihrem hohen Anteil an multiresistenten Tuberkulosestämmen ist von großer Bedeutung.

Die medikamentöse Behandlung sollte vorwiegend ambulant, dabei aber überwacht, durchgeführt werden, da die stationäre Behandlung erhebliche finanzielle Ressourcen verbraucht. Die Versorgung mit qualitativ hochwertigen, pharmakokinetisch wirksamen Medikamenten muss gesichert sein. Für die Anwendung effizienter und adäquater Therapiestrategien ist die Berücksichtigung der epidemiologischen Gegebenheiten der Resistenzraten von *M. tuberculosis* von Bedeutung. Ein Initialregime mit vier Medikamenten (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol) ist nur bei einer epidemiologischen Situation mit weniger als 10% Gesamtresistenzen sinnvoll. Werden über 10% Gesamtresistenzen beobachtet, sollte eine Therapie mit fünf Medikamenten, möglichst nach vorheriger Prüfung der Resistenzlage, verordnet werden [8]. In den NUS mit dem dramatischen Anstieg multiresistenter Tuberkulosen ist zwingend eine primäre Vier- oder Fünffach-Kombinationsbehandlung zu fordern – zumindest, bis die Ergebnisse von Resistenzprüfungen vorliegen. Auch der Einsatz von Zweitangmedikamenten im Sinne von DOTS-Plus muss nach Etablierung eines funktionierenden Tuberkuloseprogramms in Erwägung gezogen werden.

Eine wesentliche Möglichkeit der präventiven Beeinflussung der Tuberkulose ist die größtmögliche Einflussnahme auf Risikofaktoren der Erkrankung, die in Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von Tuberkulose gesehen werden (mangelhafte hygienische Bedingungen, Unterernährung, Armut, unzureichende gesundheitliche Versorgung etc.).

Die Entwicklung neuer potenter und einfach anwendbarer Antituberkulotika sowie eines effizienten und nebenwirkungsarmen Tuberkuloseimpfstoffs würden einen entscheidenden Beitrag zur Eradikation der Tuberkulose und dem Management der Epidemie in der ehemaligen Sowjetunion leisten, jedoch kann hiermit erst in Jahrzehnten gerechnet werden.

Literatur

- 1 Coninx R, Maher D, Reyes H, Grzemska M. Tuberculosis in prison in countries with high prevalence. *BMJ* 2000; 320: 440–442
- 2 Crofton J, Chaulet P, Maher D. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO/TB96.210 (Rev.1), WHO 1997
- 3 Drobniowski F, Pablos-Méndez A, Raviglione MC. Epidemiology of tuberculosis in the world. *Sem Resp Crit Care Med* 1997; 18 Nr. 5: 419–429
- 4 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose 2001. 27. Informationsbericht (2001). pmi Verlagsgruppe Frankfurt/Main (im Druck, erhältlich beim DZK)
- 5 Espinal M et al. Global Trends in Resistance to Antituberculosis Drugs. *N Engl J Med.* 2001; 344 Nr. 17: 1294–1303

- ⁶ Forßbohm M. Studie des DZK zur Epidemiologie der Tuberkulose – Zwischenbericht 2000. In: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. 27. Informationsbericht (2001). pmi Verlagsgruppe Frankfurt/Main (im Druck)
- ⁷ Harries AD, Maher D, Mvula B, Nyangulu D. An audit of HIV testing and HIV serostatus in tuberculosis patients, Blantyre, Malawi. *Tuberc Lung Dis* 1995; 76 (5): 413–417
- ⁸ Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 784–791
- ⁹ Loddenkemper R, Hauer B, Sagebiel D, Forßbohm M. Tuberkuloseepidemiologie in Deutschland und der Welt mit Schwerpunkt Osteuropa. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 1999; 42: 683–693
- ¹⁰ Loddenkemper R. The need for antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. *Eur Respir J* 2000; 16: 195–6
- ¹¹ Migliori GB, Raviglione MC. Specific problems in developing areas of the world. Central and Eastern Europe. In: Davies PDO. „Clinical Tuberculosis“ 2nd edition. London: Chapman & Hall Medical, 1998: 643–660
- ¹² Perelman MI. Tuberculosis in Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (12): 1097–1103
- ¹³ Raviglione MC, Rieder HL, Styblo K, Khomenko AG, Esteves K, Kochi A. Tuberculosis trends in Eastern Europe and the former USSR. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 400–416
- ¹⁴ Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global Epidemiology of Tuberculosis. Morbidity and Mortality of a Worldwide Epidemic. *JAMA* 1995; 273 Nr. 3: 220–226
- ¹⁵ Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC, Keizer ST, Migliori GB. Tuberculosis control in Europe and international migration. *Eur Respir J* 1994; 7: 1545–1553
- ¹⁶ Robert Koch-Institut. HIV/AIDS-Bericht II/2000. *Epidemiologisches Bulletin* (2001) Sonderausgabe 1/200
- ¹⁷ Robert Koch-Institut. HIV-Infektionen/AIDS – globale Situation Ende 1998. *Epidemiologisches Bulletin* 20/99
- ¹⁸ UNAIDS. AIDS epidemic update 12/2001
- ¹⁹ WHO Report 2001. Global Tuberculosis Control WHO/CDS/TB2001.287
- ²⁰ World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes WHO/TB/97.220, 1997
- ²¹ WHO/IUATLD. Antituberculosis drug resistance in the world. Report No. 2. Prevalence and trends. WHO/CDS/TB/2000.278 2000