

Berufliche Oberschule Neu-Ulm

Staatliche Fachoberschule und Berufsoberschule



Rahmenthema: Infektionskrankheiten – Gefahr für Gesundheit und Gesellschaft

Betreuende Lehrkraft: Michale Graf

Vergleich verschiedener Strategien (DOT und DAT) zur Steigerung der Therapieadhärenz bei Tuberkulose und Auswirkungen auf Tuberkulose-Erkrankungen

Kurzform: Vergleich verschiedener Strategien zur Steigerung der Therapieadhärenz bei Tuberkulose

Schuljahr 2020/2021

Klasse B13G

Bianca Strobel

Alpenrosenweg 5

89297 Roggenburg

bianca.strobel@gmail.com

Abgabeort und -datum:

Neu-Ulm, den 19.01.2021

Vergleich verschiedener Strategien (DOT und DAT) zur Steigerung der Therapieadhärenz bei Tuberkulose und Auswirkungen auf Tuberkulose-Erkrankungen

1. Einleitung	S.1
2. Tuberkulose	
2.1 Definition, Symptomatik	S.2
2.2 Epidemiologie	S.3
2.3 Therapie	S.4
2.4 Multiresistenz	S.5
3. Adhärenz	S.6
4. Strategien zur Steigerung der Therapieadhärenz	
4.1 Directly observed therapy (DOT)	S.8
4.2 Digital adherence technologies (DAT)	S.9
4.2.1 Videoüberwachte Therapie (VOT)	S.9
4.2.2 Medical event monitoring systems (MEMS)	S.10
4.2.3 Ingestible sensors	S.10
4.2.4 SMS (Short message service)	S.11
5. Vergleich von DOT und DAT	
5.1 Genauigkeit	S.12
5.2 Ethische Aspekte	S.13
5.3 Umsetzbarkeit (Länder, Technik, Gesundheitssystem)	S.16
5.4 Effektivität	S.17
6. Folgen für Tuberkulose – Erkrankungen	S.18
7. Fazit	S.18
Literaturverzeichnis	S.20
Abbildungsverzeichnis	S.23
Eidesstaatliche Erklärung	S.24
Anhang	S.25

1. Einleitung

Weltweit kommt es immer wieder zum Auftreten verschiedener Infektionskrankheiten, oftmals in großem Ausmaß, wie der Pest, die Spanische Grippe oder die jährliche Influenza. Auch das Bakterium *Mycobacterium tuberculosis*, besser bekannt als Tuberkulose, war und ist für viele Tote verantwortlich. Bereits Anfang/Mitte des 18. Jahrhunderts ging von England eine große Tuberkuloseepidemie aus. Ursächlich für die schnelle Verbreitung war die beginnende Industrialisierung. Deutschland erreichte die Epidemie im 19. Jahrhundert und bis heute gibt es weltweit noch immer das Auftreten von Tuberkulosefällen. Entdeckt wurde das Bakterium 1882 durch Robert Koch, wofür er 1905 den Medizin-Nobelpreis erhielt, da seine Entdeckung ein großer Meilenstein für die Medizin war und den Grundstein für die moderne Bakteriologie legte. (Schuchart 2017; Ewig et al. 2016: 18)

Tuberkulose ist mit 1,4 Millionen Todesopfern im Jahr 2019 die tödlichste Infektionskrankheit der Welt. Problematisch ist besonders die multiresistente Tuberkulose. Während 2018 weltweit 186.883 Fälle mit multiresistenter bzw. Rifampicin-resistenter Tuberkulose gemeldet wurden, gab es 2019 mit 206.030 Fällen, einen Anstieg um 10%. Da Multiresistenzen eine immer größere Bedrohung darstellen und auch die WHO auf das mögliche Risiko einer erneuten Epidemie mit multiresistenter Tuberkulose aufmerksam macht, stellt sich die Frage welche Konzepte in der Tuberkulose-Behandlung sinnvoll sind. Das Kernproblem liegt in der Behandlungsdauer und der Menge an einzunehmenden Medikamenten. Da viele Patienten diese Behandlung irgendwann abbrechen, wird die Entstehung von gefährlichen Resistenzen begünstigt. (WHO 2020)

Um die Frage zu klären, welche Konzepte für die Steigerung der Therapieadhärenz von Tuberkulose geeignet sind, wird dieses Thema in dieser Seminararbeit genauer betrachtet. Nach zunächst allgemeiner Einführung in die Themen Tuberkulose und Adhärenz, werden verschiedene Konzepte, wie die directly observed therapy (DOT) und die digital adherence therapy (DAT), anhand ausgewählter Kriterien verglichen. Diese Ergebnisse werden schließlich

bewertet hinsichtlich der Auswirkungen auf Tuberkuloseerkrankungen. Abschließend wird in einem Fazit ausgewertet, welche Vor- und Nachteile die jeweiligen Konzepte mit sich bringen. Im Rahmen dieser Arbeit ist es jedoch nicht möglich noch genauer auf den Vorgang der Resistenzentwicklung einzugehen, auch wenn dieser hier eine wichtige Rolle spielt.

2. Tuberkulose

2.1 Definition und Symptomatik

Die Tuberkulose ist eine chronisch verlaufende, meldepflichtige Erkrankung, die meist pulmonal lokalisiert ist. (Lahmeyer 2016) Ausgelöst wird sie durch Stäbchenbakterien des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex. Hierzu zählt man beispielsweise das *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* und *Mycobacterium microti*. Die Übertragung der Krankheitserreger findet meist über eine sogenannte Tröpfcheninfektion statt, das heißt Sekret aus den Atemwegen, welches mit diesen Erregern kontaminiert ist, gelangt über Sprechen, Lachen, Husten oder Niesen in die Umwelt und kann dort wieder von anderen Personen eingeatmet werden. Tuberkulose-Erreger zeigen sich hier besonders hartnäckig, da sie selbst nach Verdunstung des Sekrets ihre Infektiosität nicht verlieren und durch Luftströmung weite Distanzen zurücklegen können. (Ewig et al. 2016: 24) Voraussetzung für eine Übertragung ist das Vorliegen einer offenen Lungentuberkulose. Darunter versteht man eine Tuberkulose-Infektion, deren Krankheitsherd in Verbindung mit den Atemwegen steht, worüber die Bakterien verbreitet werden können. (Robert-Koch-Institut 2013)

Da eine Tuberkulose-Erkrankung sehr vielschichtig auftreten kann und verschiedenste Organsysteme befallen kann, sind die Symptome analog dazu sehr unterschiedlich. Der Großteil der Infizierten jedoch zeigt keine klinischen Symptome, da der Körper in der Lage ist die Erreger abzukapseln bzw. zu bekämpfen. Folglich spricht man von einer latenten tuberkulösen Infektion. Ist der Körper jedoch nicht in der Lage das Bakterium zu unterdrücken, kommt es bei etwa 80% der Erkrankten zu einer Lungentuberkulose. Symptome hierfür sind häufig initial Husten mit oder ohne Auswurf, welcher selten blutig ist, Atemnot und

Brustschmerzen. Des Weiteren zeigen sich oftmals allgemeine Symptome wie Gewichtsabnahme, verschlechtertes Allgemeinbefinden, Müdigkeit, leichtes Fieber und Appetitmangel. Kommt es zu einer Reaktivierung, also einer sogenannten postprimären Tuberkulose, so können die Erreger des primär befallenen Organherdes, über die Lymph- und Blutbahnen in den Körper streuen und dort weitere Organe befallen. Oftmals handelt es sich hierbei um Knochen-, Lymphknoten- und Urogenitaltuberkulosen. Je nach befallenen Organsystem kommt es dort zu den jeweiligen organspezifischen Symptomen. (Robert-Koch-Institut 2013; Georg Thieme Verlag 2015: 356f.)

2.2 Epidemiologie

Tuberkulose zählt mit HIV und Malaria zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit. Etwa 9 Millionen Menschen erkranken jährlich neu an Tuberkulose, etwa 1,4 Millionen sterben in einem Jahr. (WHO 2020) Zudem wird davon ausgegangen, dass ein Drittel der Weltbevölkerung mit Tuberkulose-Bakterien infiziert ist, die Erkrankung jedoch nur bei etwa 5-10 % ausbricht. Abhängig ist dies von dem Immunsystem der Person, somit sind HIV-Positive besonders gefährdet an einer Tuberkulose zu erkranken. Der Großteil der Erkrankungen entfällt hauptsächlich auf Länder dritter Welt, wie Afrika und Südostasien, während auf Europa nur rund 5 % der weltweiten Tuberkulosefälle fallen. In Abbildung 1 zeigt sich die deutliche Häufung von Tuberkulosefällen in Dritte-Welt-Ländern. Sie stellt die Verteilung von 2017 dar, jedoch veränderte sich in den letzten Jahren an der Verteilung der Fälle nur wenig. In Deutschland zeigt sich seit der Jahrtausendwende ein Rückgang der Zahlen, durch die Globalisierung und die älter werdende Bevölkerung jedoch hat sich dieser Rückgang in den letzten Jahren verlangsamt. Im Jahr 2019 erkrankten 4.791 Menschen an Tuberkulose, 129 davon verstarben. (Robert-Koch Institut 2020a)

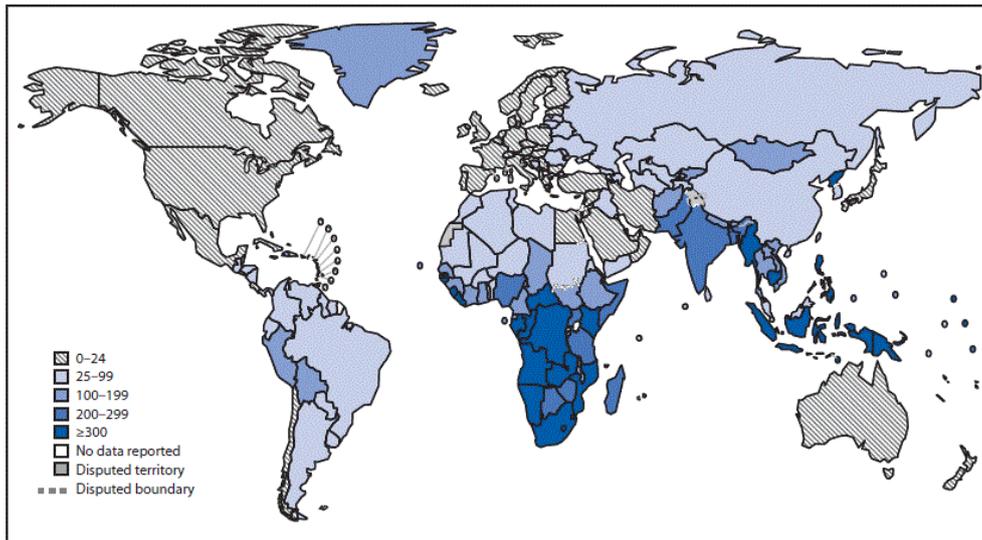


Abbildung 1: Epidemiologie Tuberkulose

2.3 Therapie

Tuberkulose wird mit einer Kombinationstherapie aus verschiedenen Medikamenten behandelt. Grund hierfür ist die wachsende Resistenzentwicklung und, dass häufig verschiedene Populationen von Tuberkulosebakterien innerhalb einer infizierten Person vorkommen. Es werden Antituberkulotika mit verschiedenen Wirkmechanismen eingesetzt, wie Isonazid, Rifampicin, Prazinamid, Streptomycin und Ethambutol. Die Behandlung als Kurzzeittherapie umfasst 6 Monate. Die Therapie erfordert viel Mitarbeit von Seiten des Patienten, da viele Medikamente über einen langen Zeitraum eingenommen werden müssen. Neben der tuberkulostatischen Therapie gehört natürlich auch die Therapie allgemeiner Symptome zum Standard. Kommt es zum Befall anderer Organe wie den Knochen oder dem zentralen Nervensystem, so dauert die Behandlung bis zu 12 Monate. Als besonders langwierig gilt die Behandlung resistenter Tuberkuloseformen. Der Behandlungserfolg bei der latenten Form der Tuberkulose beträgt circa 83 %. In 4-9 % der Fälle kommt es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, die eine Therapieänderung zur Folge haben. Zu schweren Nebenwirkungen gehören unter anderem Hepatotoxizität (2,4%), periphere Neuropathien und Psychosen (<1%). Häufig treten gastrointestinale Beschwerden und ein Exanthem auf. 2019 sind 2,6% der Patienten mit einer latenten Tuberkulose verstorben. (Deutsches Ärzteblatt 2019, Robert-Koch Institut 2013, Robert-Koch-Institut 2020b)

2.4 Multiresistenz

Allgemein spricht man von einer Multiresistenz, wenn Erreger gegen mehrere Antibiotika resistent sind, also diese nicht die gewünschte Wirkung erzeugen. Bei der multiresistenten Tuberkulose unterscheidet man verschiedene Arten. Die multiresistente Tuberkulose (MDR-TB) ist resistent gegen die zwei Antituberkulotika Isoniazid und Rifampicin. Die extensiv resistente Tuberkulose (XDR-TB) hingegen ist eine MDR-TB mit zusätzlicher Resistenz gegenüber einem Zweitrangantituberkulotikum (Amikacin, Kanamycin, Capreomycin) oder gegenüber einem der Fluorchinolone. (Robert-Koch-Institut 2020a)

Die Anzahl der multiresistenten Tuberkulosefälle blieb in Deutschland die letzten Jahre stabil. 2019 waren es anteilmäßig an allen Tuberkulosefällen 2,6 %, also 87 Fälle. Schaut man jedoch auf im Ausland geborene Patienten, so lässt sich eine deutlich höhere Resistenzrate feststellen. Vor Allem in den Nachfolgestaaten der Sowjetunion geborene Tuberkulosepatienten zeigen mit 20,2 % resistenter Tuberkulosefälle weltweit die höchste Resistenzrate. Doch Globalisierung und Emigration, besonders die Flüchtlingsbewegungen, stellen ein Risiko für ein vermehrtes Auftreten auch hier in Deutschland dar. (Robert-Koch-Institut 2020a)

Bereits die Diagnostik der resistenten Tuberkulose ist zeitaufwändig. Die Dauer der bakteriologischen Sensibilitätstestung konnte zwar mittlerweile von bis zu 12 Wochen auf 2-3 Wochen reduziert werden, dennoch bedarf es bei der Resistenztestung der Zweitrangmedikamente spezialisierte Laboratorien. Doch selbst diese Ergebnisse zeigen nicht eindeutig, welche Medikamente nun gegen die resistente Form wirksam sind. (Deutsches Ärzteblatt 2010)

Besonders problematisch erweist sich die Therapie der resistenten Tuberkuloseformen. Zeigt sich die nicht resistente Form schon als sehr behandlungsaufwändig und langwierig, so ist die Therapie der MDR-TB und XDR-TB noch aufwändiger und anspruchsvoller, sowohl für Ärzte,

als auch für die betroffenen Patienten. Die Therapiedauer beträgt bis zu 2 Jahre und zudem sind die Patienten der resistenten Form länger infektiös. Aufgrund der Komplexität der medikamentösen Behandlung wird empfohlen, dass diese Patienten an Zentren mit entsprechend qualifizierten und erfahrenen Ärzten behandelt werden. (Deutsches Ärzteblatt 2019)

In Deutschland liegt der Therapieerfolg bei der MDR-Tuberkulose bei 59,3% und bei der XDR-Tuberkulose 57,1%. Zum Tod führte die MDR-Tuberkulose bei 7,9%, und die XDR-Tuberkulose bei 14,3%. Der Behandlungserfolg, sowie die Todesraten unterscheiden sich also um einige Prozentpunkte von dem der nicht-resistenten Tuberkulose (siehe 2.3 Therapie). (Ewig et al. 2016: 155)

Hieraus wird deutlich, welche Gefahr die resistenten Formen der Tuberkulose mit sich bringen. Da es gegen Multiresistenzen auch heutzutage noch kein absolut effektives Mittel gibt, kann also die häufig unterschätzte Tuberkulose immer noch die Medizin, auch im 21. Jahrhundert, vor massive Probleme stellen. (Deutsches Ärzteblatt 2010) Um mögliche schwerwiegende Konsequenzen der Resistenzbildung abzuwenden gilt es die Therapie, mit besonderem Augenmerk auf die multiresistente Tuberkulose, möglichst konsequent und effektiv durchzuführen. Um etwaige Behandlungsabbrüche und ungenaue Einnahmen der Medikamente zu minimieren muss das Ziel sein die Adhärenz der Patienten zu stärken. Was als Adhärenz bezeichnet wird und wie man diese fördert, wird im folgenden Kapitel erläutert.

3. Adhärenz

„Adhärenz (engl. adherence, Einhalten, Befolgen), früher Compliance genannt, bezeichnet das Ausmaß, zu dem das Verhalten einer Person hinsichtlich Medikamenteneinnahme, Diätbefolgung und/oder Lebensstiländerungen mit den vereinbarten Empfehlungen eines medizinischen Behandlers übereinstimmt.“ (Deutsches Ärzteblatt 2011)

Die Adhärenz spielt eine immense Rolle bei der Behandlung chronischer und aufwendig zu behandelnden Krankheiten, wie der MDR-TB und der XDR-TB. Gerade hier zeigt sich im Laufe der Zeit eine Minderung der Adhärenz, die bis hin zur Nonadhärenz führen kann. Hierbei brechen die Patienten die Behandlung komplett ab, nehmen also verschriebene Medikamente nicht mehr ein und versäumen ärztliche Kontrolluntersuchungen. Da auch die Therapie der sensiblen Tuberkulose sehr langwierig ist, besteht auch hier die Gefahr, dass die Therapie ineffizient fortgeführt wird, was ein erhebliches Risiko für die Entstehung von Resistenzen darstellt. Wie in Abbildung 2 zu sehen ist kommt es in etwa 3% aller Tuberkulosefälle +zu einem Behandlungsabbruch. (Robert-Koch-Institut 2018)

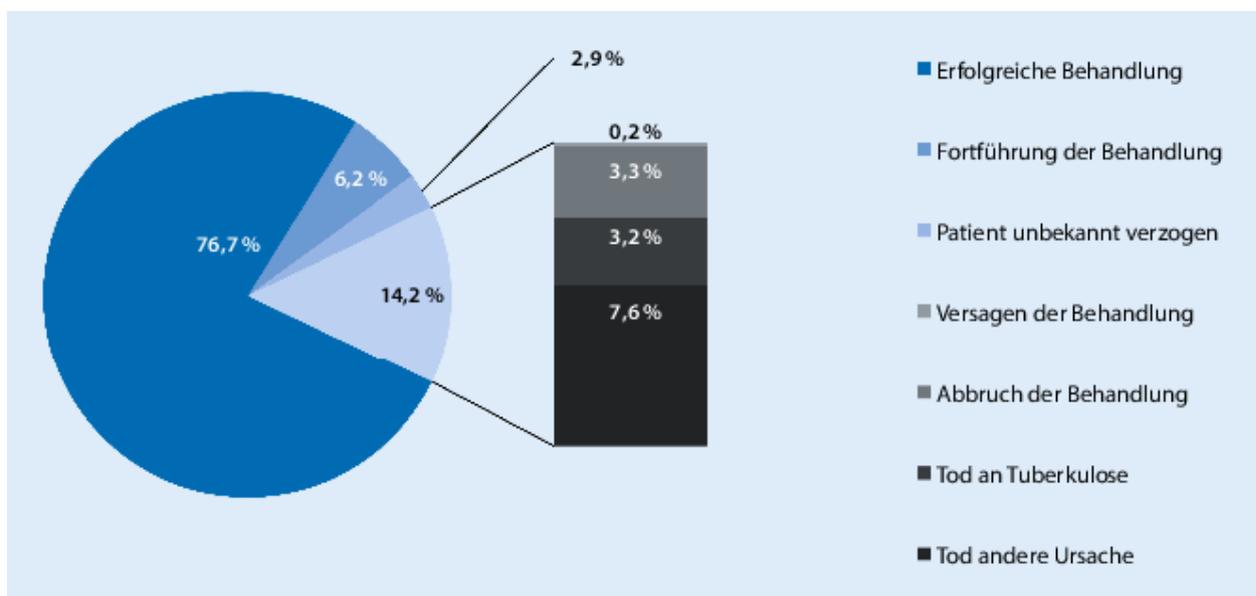


Abbildung 2: Therapieerfolg bei Tuberkulose

Um die Adhärenz zu erlangen ist es wichtig, dass der Patient nicht nur als „Ausführender der Therapie“, sondern als gleichwertiger Partner in der Behandlung angesehen wird. Er sollte Zugang zu allen für ihn relevanten Informationen haben und aktiv in die Therapie miteinbezogen werden. Nur wenn der Patient die Konsequenzen seines Handelns versteht und regelmäßig in einen medizinischen Austausch kommt, kann er überhaupt eine Adhärenz gegenüber seiner Behandlung entwickeln. Er muss sich zudem im Klaren sein, dass er die Verantwortung für die effiziente Ausführung seiner Therapie trägt, trotzdem darf er damit nicht allein gelassen werden. (Ernstmann 2015: 110) Um die Adhärenz auch während der

Behandlung einer Tuberkulose aufrecht zu erhalten, wurden verschiedene Strategien entwickelt, welche auf den folgenden Seiten vorgestellt werden.

4. Strategien zur Steigerung der Therapieadhärenz

4.1 Directly observed therapy (DOT)

DOT ist ein Teil der DOTS (directly-observed therapy, Short course) Strategie, die durch die WHO einberufen wurde, um weltweit die Tuberkuloseinzidenz zu senken. Die DOT bei der Tuberkulose- Behandlung wurde circa in den 1950er/ 1960er Jahren von der WHO entwickelt, um sicherzustellen, dass Patienten mit einer möglicherweise fehlenden Adhärenz ihre Medikamente trotzdem korrekt und regelmäßig einnehmen. Dies kann notwendig sein, wenn bestimmte Komorbiditäten vorhanden sind, wie zum Beispiel Alkoholismus, Drogenabusus, Gedächtnisstörungen, psychiatrische Erkrankungen oder schlechte soziale Verhältnisse. Bei diesen Erkrankungen muss in Betracht gezogen werden, dass die kognitiven Fähigkeiten krankheitsbedingt gestört sind und somit eine eigenständige Einnahme ohne Kontrolle nicht möglich ist und somit nicht zielführend für die Behandlung der Tuberkulose ist. Zudem wird diese Strategie besonders bei den resistenten Formen angewandt, da die Therapie langwieriger ist und die Gefahr eines Therapieabbruches somit erhöht ist. Auch Patienten mit Rezidiven aufgrund früherer Therapieabbrüche sollten mittels DOT versorgt werden. (Ewig et al. 2016: S. 134; AWMF 2017; DZK 2019)

Bei der DOT haben die Patienten regelmäßigen, persönlichen Kontakt zu einem sogenannten Fallbetreuer, welcher Ihnen bei Fragen zur Seite steht, Ihnen unter Aufsicht die Medikamente ausgibt und die Möglichkeit hat eventuelle Nebenwirkungen frühzeitig festzustellen. Als Fallbetreuer kommen der ambulante Pflegedienst, medizinisches Personal oder Angehörige, nach entsprechender Schulung, in Frage. In den meisten Fällen wird auch die tatsächliche Einnahme der Medikamente durch diese überwacht. Zudem finden regelmäßige Kontrolluntersuchungen statt, um den Krankheitsverlauf zu beobachten. Die Einnahme der

Medikamente kann Zuhause erfolgen, oder aber auch in Einrichtungen, wie dem Gesundheitsamt oder Arztpraxen. (DZK 2018, Robert-Koch-Institut 2020b)

Bei Patienten mit ausreichend Adhärenz wird eine SAT (self-administered therapy) durchgeführt. Hierbei bekommen die Erkrankten die Medikamente für einen längeren Zeitraum ausgehändigt und haben nur gelegentlich Kontrolltermine zur Untersuchung. (Robert-Koch-Institut 2020b)

4.2 Digital adherence technologies (DAT)

Die DAT wurde entwickelt, um die Therapieadhärenz von Tuberkulosepatienten mittels verschiedenster digitaler Geräte zu überwachen. Zum Einsatz kommen verschiedene Ansätze, wie die Video-überwachte Therapie (VOT), Medical event monitoring systems (MEMS), Ingestible sensors und SMS (Short message service). Im Folgenden werden ausgewählte Systeme vorgestellt. (Robert-Koch-Institut 2020b)

4.2.1 Video-überwachte Therapie (VOT)

Bei der Video-überwachten Therapie, oftmals auch vDOT genannt, gibt es zwei verschiedene Arten: Die synchrone und die asynchrone VOT. Bei der synchronen Video-überwachten Therapie nimmt der Patient während eines Livestreams mit seinem zugeteilten Fallbetreuer seine Tuberkulosemedikamente ein. Bei der asynchronen Variante nimmt der Patient ein Video von sich auf, in welchem er sichtbar seine Tuberkulosemedikamente einnimmt. Dieses Video schickt er wiederum seinem Fallbetreuer zu. Für diese Art der Überwachung der Therapieadhärenz benötigt der Patient ein Smartphone, Tablet oder einen Computer. Mittlerweile gibt es auch moderne Softwares die mittels Gesichtserkennung die Medikamenteneinnahme vor einer Kamera registrieren. Ziel der Video-überwachten Therapie ist, dass der Patient durch die direkte oder zeitlich versetzte Beobachtung durch seinen

Fallbetreuer seine Medikamente therapiekonform zu sich nimmt und somit die Adhärenz während der gesamten Therapiedauer beibehalten wird. (Subbaraman et al. 2018)

4.2.2 Medical event monitoring systems (MEMS)

Bei den MEMS, teilweise auch MERM (medication event and reminder monitor) oder EMM (event medication monitoring) genannt, handelt es sich um digitale Geräte, wie z.B. elektronisch gesteuerte Pillenboxen oder speziellen Blisterpackungen mit Zahlencodes. Die digitalen Pillenboxen dienen als Aufbewahrungsort für die Tuberkulosemedikamente. Sie sind mit einer Erinnerungsfunktion versehen, um eine zeitlich optimale und regelmäßige Einnahme für den Patienten zu gewährleisten. Wird die Box geöffnet und geschlossen, so sendet diese ein Signal über eine integrierte SIM-Karte an den zuständigen Fallbetreuer des Patienten. Dieser kann somit den Zeitpunkt der Entnahme aufzeichnen. (Subbaraman et al. 2018)

Ein weitere Option bei MEMS bieten spezielle Blisterpackungen, in welcher sich die Tuberkulosemedikation befindet. Wird die Tablette aus dem Blister entfernt, so wird ein Zahlencode sichtbar, welcher vom Patienten per SMS an den Fallbetreuer gesendet wird. Sollte der Betreuer keine SMS erhalten, so kann er Kontakt mit dem Erkrankten aufnehmen und den Ursachen der vergessenen Einnahme nachgehen. Mittels dieser technischen Hilfsmittel wird versucht die Regelmäßigkeit und der genaue Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme zu erhalten und somit wiederum die Gefahr eines Therapieabbruches zu vermindern.

4.2.3 Ingestible sensors

Die Methode von oral aufzunehmenden Sensoren wird aktuell noch in Studien erprobt. Abbildung 3 zeigt die Funktionsweise dieser Sensoren. Hierbei enthalten die Tabletten zur

Tuberkulosebehandlung einen Microchip mit einer Größe von circa 1,0mm mal 1,0mm, welcher nach Reaktion mit der Magensäure ein Signal an einen Empfänger sendet. Dies geschieht ohne radioaktive Strahlung. Der Empfänger befindet sich ebenfalls am Patienten selbst und sendet wiederum die Information der Einnahme an das Smartphone des Patienten und dieses übermittelt die Daten an den Fallbetreuer. Der Microchip in der Tablette ist für circa sieben Minuten aktiv und werden schlussendlich mit dem restlichen Stuhl ausgeschieden. Das System ist zudem in der Lage zwischen verschiedenen Sensoren, die gleichzeitig eingenommen werden zu unterscheiden. (Belknap et al. 2013)

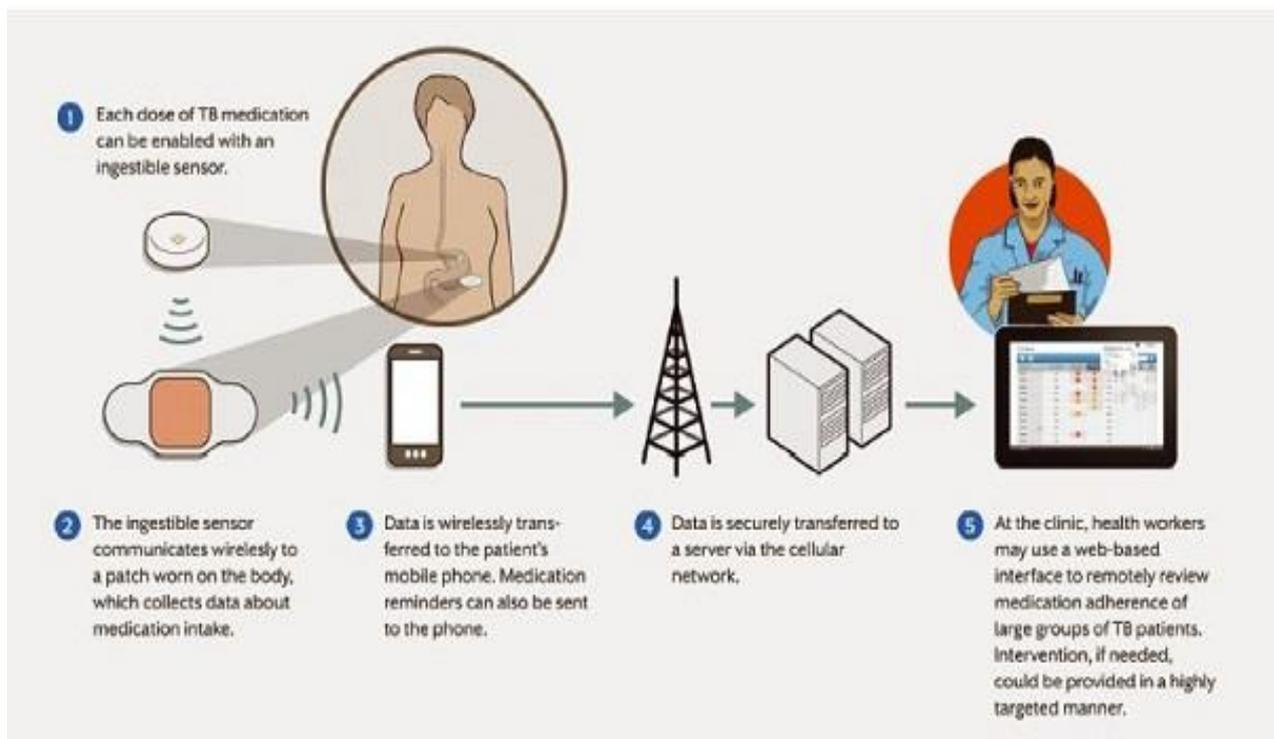


Abbildung 3: Ingestible Sensors

4.2.4 SMS (Short message service)

Das Benutzen von SMS (Short message service) wurde bereits erfolgreich bei HIV-Patienten eingesetzt und mittlerweile auch in der Tuberkulose-Therapie erprobt, dort häufig in Verbindung mit weiteren DATs. Hierbei können zwei Arten unterschieden werden: die one-way SMS und die two-way SMS. Bei der one-way SMS erhält der Patient lediglich eine Erinnerungs-SMS, welche ihn an die Einnahme der Medikation erinnert. Bei der two-way

Variante informiert der Patient per SMS oder Anruf seinen Fallbetreuer über die erfolgte Einnahme. Bei dieser Form besteht die Möglichkeit, bei ausbleibender Antwort des Erkrankten, Kontakt mit diesem aufzunehmen und mit ihm über die Gründe der ausgelassenen Einnahme zu sprechen und ihn gegebenenfalls von der Einnahme des Medikaments zu überzeugen. (Subbaraman et al. 2018; Robert-Koch-Institut 2020b)

5. Vergleich von DOT und DAT

5.1 Genauigkeit

Ein wichtiges Kriterium um feststellen zu können welche Strategien sich eignen um die Adhärenz bezüglich der Therapie zu verbessern, ist die Genauigkeit. Hiermit ist gemeint, ob die digitalen Geräte beziehungsweise der Fallbetreuer in der Lage sind, Einnahmefehler zu erkennen.

Bei der DOT ist die Genauigkeit sehr hoch, da der Fallbetreuer in direktem Kontakt mit dem Erkrankten steht und die Einnahme genau beobachten kann. Auch ein Vortäuschen der korrekten Einnahme ist hier nicht möglich. Die Genauigkeit dieser Strategie in Hinsicht auf die Medikamenteneinnahme ist also als hoch.

Bei der Video-überwachten Therapie scheint auf den ersten Blick die Genauigkeit ebenfalls hoch zu sein, jedoch besteht hier die Möglichkeit, vor Allem bei der aufgezeichneten Variante, dass der Patient die Einnahme der Medikamente nur vortäuscht. Dies wäre möglich, wenn nicht deutlich zu erkennen ist, ob es sich um die tatsächlichen Medikamente handelt oder ob der Patient sie auch tatsächlich hinuntersluckt. Erkrankte könnten diese Art von Unterschleif dann praktizieren, wenn sie die Nebenwirkungen der Medikamente fürchten und vermeiden wollen. Die Genauigkeit von VOT kann also gegebenenfalls eingeschränkt sein.

Bei den MEMS besteht, sowohl bei den digitalen Pillenboxen, als auch bei den speziellen Blisterpackungen mit Zahlencodes, die Gefahr, dass der Erkrankte die Box beziehungsweise die Blisterpackung nur öffnet, das Medikament jedoch nicht zu sich nimmt. Mit Hilfe dieses Verfahrens lässt sich nur feststellen, ob der Patient die Tabletten entnimmt, eine Einnahme ist hier nicht garantiert. (Belknap et al. 2013)

Bei den schluckbaren Sensoren ist die Genauigkeit sehr hoch. Es wurde eine Studie zur Untersuchung der Genauigkeit durchgeführt, bei der 30 Patienten einen Prototyp der Sensoren schluckten und dabei überwacht wurden. Es wurde zudem getestet, ob der BMI einen Einfluss auf die Übermittlung der Daten von Sensor auf den am Körper getragenen Monitor hat. Festzustellen war, dass die Signalübertragung unabhängig vom BMI ist und die Sensoren bei 95% aller Einnahmen diese auch registrierten. (Belknap et al. 2013) Bei Verwendung der SMS-Strategie treten hingegen dieselben Probleme auf, wie bei den MEMS.

Ist die Genauigkeit gering, so besteht also die Gefahr einer verminderten Therapieadhärenz, die nicht erkannt wird. Die Konsequenzen wären dann eine ineffiziente Therapie und die Erhöhung der Gefahr einer Resistenzentwicklung. Für den Vergleich bedeutet dies also, dass sich DOT und die schluckbaren Sensoren am geeignetsten erweisen, um die Therapieadhärenz bei Tuberkuloseerkrankten sicher zu steigern. Da jedoch für das Auftreten von Fehlern bei der Einnahme der Medikamente bei VOT, MEMS und SMS keine Zahlen vorliegen, lässt sich keine wissenschaftlich belegte Aussage für die Genauigkeit dieser Systeme treffen. Jedoch besteht, wie bereits erwähnt, die Gefahr eines Unterschleifs.

2. Ethische Aspekte

Ein weiteres entscheidendes Kriterium bei diesem Vergleich ist die ethische Vertretbarkeit der Strategien. Um ethische Aspekte zu vergleichen im Hinblick auf unterschiedliche soziale Umstände, in denen die Patienten leben, wurde eine Studie in Äthiopien und in Norwegen miteinander verglichen. In beiden Studien wurden Patienten befragt, die an dem DOT

Programm teilnahmen. In Äthiopien zeigten sich bereits zu Beginn große Probleme, da die Erkrankten nicht Zuhause von einem Fallbetreuer besucht werden konnten, sondern täglich eine Klinik aufsuchen mussten. Da diese dort oftmals weit entfernt sind, waren die Patienten dazu gezwungen 30 Minuten bis hin zu zwei Stunden täglich zu pendeln, nur um die Klinik zu erreichen und dort ihre Medikamente zu bekommen. Die Menschen waren teilweise derart krank und schwach, sodass sie gestützt werden müssen – dennoch waren auch sie dazu angehalten in einer Schlange vor der Klinik zu warten. Des Weiteren zeigte sich ein Problem bei der Berufsausübung. Die Erkrankten sind dort stark auf ihre Arbeit angewiesen, jedoch verloren von 10 Berufstätigen 9 ihren Job, da sie durch den erhöhten Zeitaufwand wegen des Klinikbesuches nicht zur Arbeit erscheinen konnten. Die Folgen waren teilweise eine Verschlechterung der sozialen Lage, da das Einkommen fehlte und die Ausgaben für den Transport in die Klinik auf sie zu kamen. Beobachtet wurde außerdem, dass einige Patienten nicht aktiv an der Therapieorganisation teilhaben konnten, teilweise sogar gewaltvoll zu der Medikamenteneinnahme gezwungen wurden. Dies ist natürlich nicht der Zweck dieser Strategie und nicht förderlich um die Adhärenz zu stärken. (Sagbakken et al. 2013)

In Norwegen wurden die Erkrankten von ihrem Fallbetreuer zu Hause besucht. Dies waren Mitarbeiter des ambulanten Pflegedienstes. Doch obwohl Norwegen kein Entwicklungsland ist und der Kliniktransport sowie die Sorge um den Verlust der Arbeitsplätze geringer waren, so gab es auch hier Probleme. Aufgrund eines Mangels an qualifiziertem Personal wurden die Erkrankten von teilweise nicht geschultem Personal besucht, oftmals kam es auch zu Verspätungen und die Medikamente konnten folglich nicht immer kontinuierlich eingenommen werden. (Sagbakken et al. 2013)

Ein weiteres Problem, dass sowohl in Äthiopien, als auch in Norwegen auftrat, ist das Gefühl der Abhängigkeit und der fehlenden Autonomie der Patienten. Sie waren an ein unflexibles System gebunden, dass sie in ihrem alltäglichen Leben einschränkt. Oftmals wurde das Gefühl beschrieben, der Therapie ausgeliefert zu sein und keinen Einfluss zu haben. Als Gründe hierfür wurde genannt, dass die DOT so sehr mit ihrem sozialen und beruflichen Leben verbunden ist, dass sie sich ihrer Therapie ausgeliefert fühlen. Hier muss bedacht werden,

dass die Therapiedauer oftmals sechs Monate oder mehr beträgt, mit welcher die Patienten täglich konfrontiert werden. Auch das soziale Leben war oft massiv eingeschränkt, da die Patienten aufgrund des oftmals groß angelegtem Zeitrahmens, in der die Fallbetreuer kommen, teilweise nur abends arbeiten konnten und so kaum Zeit mehr für Familie und Freunde bleibt. (Sagbakken et al. 2013)

Die DOT Strategie ist demnach ethisch kritisch zu betrachten, da sich die Tuberkulosepatienten stark eingeschränkt fühlen und die Autonomie während der Behandlung stark sinkt. Wie das Beispiel aus Äthiopien zeigt ist, können auch die sozialen Umstände entscheidend darüber sein, wer überhaupt in der Lage ist diese Form der Therapie wahrzunehmen. Der Zugang zu Therapie darf jedoch kein Privileg von sozial besser gestellten Menschen sein, sondern muss egalitär sein.

Bei der DAT hingegen ist der Einfluss der Therapie geringer auf das soziale und berufliche Leben, da sich diese Strategien, vor Allem die Sensoren und MEMS, als wenig zeitintensiv zeigen. Zudem ist hier die Gefahr einer Stigmatisierung geringer. Bei der DOT ist es leicht möglich, dass Arbeitgeber, Freunde oder Bekannte aufmerksam werden auf die Erkrankung, da die Betroffenen zeitlich stark eingeschränkt sind, bzw. regelmäßig Besuch von ihrem Fallbetreuer haben. Dies kann zur Stigmatisierung führen, welche kontraproduktiv für die Therapieadhärenz sein kann. Die DATs hingegen zeigen sich weniger auffällig und selbst der Monitor des schluckbaren Sensors ist meist nicht sichtbar unter der Kleidung. Hier wird also die Gefahr einer Stigmatisierung aufgrund sichtbarer Auffälligkeiten reduziert. Auch die VOT zeigt sich als wenig stigmatisierend, da der Kontakt zum Fallbetreuer nicht öffentlich ist. Patienten berichten ebenfalls über eine größere Autonomie und Flexibilität bei der Verwendung von DATs, da keine Person direkt gegenüber sitzt und die Einnahme überwacht. (DiStefano et al. 2016)

Die DOT zeigt also unter ethischen Gesichtspunkten deutliche Nachteile auf, während die DAT überwiegend von den Patienten als flexibler und mit mehr Autonomie verbunden wird. Ethisch lassen sich hier nur geringe Mängel feststellen. Die Autonomie der Patienten bei DAT

ist kaum eingeschränkt, sie fühlen sich nicht überwacht und somit steigt die Adhärenz an der Therapie weiterhin teilzuhaben. Die DAT schneidet also unter diesem Gesichtspunkt wesentlich besser ab als die DOT.

5.3 Umsetzbarkeit (Länder, Technik, Gesundheitssystem)

Die Umsetzbarkeit der Strategien ist essentiell wichtig, da nur wenn sie gegeben ist, die Strategien wie geplant umgesetzt werden können. Bei DOT zeigt sich wie unter 5.1 beschrieben die Schwierigkeit der Umsetzung in Ländern der dritten Welt. Die gesundheitliche Versorgung dort lässt keine ambulanten Besuche zu, was die Umsetzbarkeit von DOT von seitens der Patienten sehr schwer macht. Doch wie beschrieben wurde gibt es auch in europäischen Ländern Probleme bei der Umsetzung durch einen Mangel an Fachpersonal.

Die Durchführung von DAT in ärmeren Ländern ist fast unmöglich. Es fehlt an technischen Gegebenheiten, wie Internet, Smartphones und PCs. Doch genau dort treten viele Tuberkulosefälle auf (siehe Abbildung 1) und deshalb wird dort auch eine Möglichkeit zur Steigerung der Therapieadhärenz benötigt. In technisch weiter entwickelten Ländern, wie den USA und Deutschland ist die Umsetzbarkeit von DAT einfacher. Der Großteil besitzt über die nötige technische Ausstattung und die Grundkenntnisse um die Geräte sinnvoll für die Therapie nutzen zu können. Doch auch hier zeigt sich das Problem, dass oftmals Asylsuchende von Tuberkulose betroffen sind, welche wiederum wenig Möglichkeiten zur Umsetzung von DAT haben.

Um also eine effektive Adhärenzsteigerung bei der Tuberkulosetherapie zu erreichen, müssen Strategien eingesetzt und angepasst werden, welche für die am meisten betroffene Bevölkerungsgruppe umsetzbar sind. Es müsste eine Informationsvermittlung über die Verwendung und die Ausgabe von technischen Geräten durch das Gesundheitspersonal erfolgen, damit diese auch effektiv genutzt werden können.

5.5 Effektivität

In einer Übersichtsarbeit wurden elf verschiedene Studien miteinander verglichen, die alle die Effektivität, also inwiefern DOT gegenüber SAT zur Adhärenzsteigerung geeignet ist, bei der Tuberkulosetherapie untersuchten. Das Ergebnis war, dass in 41% bis 67% der SAT Tuberkulosepatienten die Behandlung erfolgreich abgeschlossen wurde. Die Erkrankten, die mittels DOT therapiert wurden und dabei im Krankenhaus oder Zuhause bei der Einnahme beobachtet wurden zeigten im Vergleich zur SAT Gruppe keine Steigerung an abgeschlossenen Behandlungen. Wurde die Beobachtung Zuhause durchgeführt von Angehörigen oder Mitarbeitern des Gesundheitswesens so ließ sich nur eine minimale Verbesserung des Therapieerfolges feststellen. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass die Studien mit einer geringen bis moderaten Qualität an Evidenz angegeben sind. (Karumbi et al. 2015)

Eine RCT aus China kam zu dem Ergebnis, dass bei MEMS und SMS, vor Allem jedoch bei der Kombination beider die Adhärenz gesteigert werden konnte. Eine zu Beginn geringe Adhärenz konnten bei der MEMS um 42% verbessert werden, bei der Kombination beider um 51%. Hier zeigt sich also eine hohe Effektivität der Maßnahmen. (Liu et al. 2015) Die schluckbaren Sensoren wurden in einer Studie mit der DOT verglichen. Hier zeigte sich, dass 93% der Patienten mit Sensor ihre tägliche Medikation einnahmen. Im Vergleich die Kontrollgruppe mit DOT waren es nur 63%. (Browne et al. 2019)

Die DOT Strategie erweist sich also als nicht bis kaum effektiv. Eine gute Erfolgsrate bei der Therapie zeigt sich jedoch bei schluckbaren Sensoren und bei der Kombination von MEMS und SMS. Die DAT sind somit zur Steigerung der Therapieadhärenz hinsichtlich des Gesichtspunktes der Effektivität sehr gut geeignet. Mit Hilfe dieser können mehr Patienten die lange Behandlung abschließen und somit einer Resistenzbildung vorbeugen.

6. Folgen für Tuberkuloseerkrankungen

Die Anwendung verschiedener Strategien zur Steigerung der Therapieadhärenz bei Tuberkulose ist essentiell wichtig, da nur eine erfolgreiche Therapie zur Heilung führt und die Gefahr einer Resistenzbildung minimiert. Die Effektivität der Strategien spielt hierbei eine zentrale Rolle, um dieses Ziel zu erreichen. Die Anwendung von DOT zeigte sich als mäßig bis gar nicht effektiv, somit ist das Erreichen einer nennenswerten Steigerung der Therapieadhärenz hiermit nicht möglich und die Gefahr einer Resistenzbildung wird nicht geschmälert. Die Effektivität von DAT hingegen ist sehr gut, jedoch kommen auch hier entscheidende Probleme hinzu, wie in 7. nochmals zusammengefasst wird.

Durch Emigration und Globalisierung jedoch ist damit zu rechnen, dass die Tuberkulose immer wieder, auch in hochentwickelten Ländern eine Rolle spielen wird. Auch dort steht man vor dem Problem der Resistenzbildung bei Tuberkulose. Neue wirksame Medikamente können nicht ausreichend schnell erforscht werden, somit hätte eine erhöhte Inzidenz von MDR-TB und XDR-TB schwerwiegende Konsequenzen. (Deutsches Ärzteblatt 2010)

7. Fazit

Der Vergleich von DOT und DAT hinsichtlich Genauigkeit, Ethik, Umsetzbarkeit und Effektivität legt dar, dass beide Strategien Vor- und Nachteile aufweisen. Während die Genauigkeit bei DOT und Tabletten mit Sensoren besonders hoch ist, lassen sich vor Allem bei DOT, aber auch stellenweise bei DAT massive ethische Konflikte festmachen. Bei der Umsetzbarkeit zeigen sich beide Maßnahmen vor Allem in unterentwickelten Ländern – die jedoch mit am stärksten von Tuberkulose betroffen sind – als schlecht umsetzbar. Die Effektivität von DOT zeigt keine bis nur mäßige Erfolge zur Therapieadhärenzsteigerung, während DAT hier überlegen ist.

Schlussendlich ist DOT mit zu vielen Nachteilen und gleichzeitig zu geringer Wirksamkeit kein suffizientes Mittel, um die Adhärenz von Tuberkuloseerkrankten zu steigern. Es steht in keiner Relation von Aufwand zu Nutzen. DAT bietet den entscheidenden Vorteil, dass ethisch weniger Konflikte auszumachen sind und am wichtigsten, die Wirksamkeit belegt wurde. Trotzdem zeigt sich auch hier das große Problem der Umsetzbarkeit und was VOT, MEMS und SMS angeht auch ein Mangel an Genauigkeit. Dennoch sind diese Strategien ein wichtiger Ansatz zu sein, um die Anzahl der Behandlungsabbrüche aufgrund verringerter Adhärenz zu senken, und somit die Gefahr einer Resistenzbildung und deren Ausbreitung zu verringern. Diese Strategien müssen konsequent weiterentwickelt, geprüft und vor Allem weltweit angewandt werden.

Die WHO entwickelt im Rahmen der „End TB-Strategie“ kontinuierlich Ziele zur Reduktion der Tuberkuloseinzidenz, aber eben auch zur Steigerung der erfolgreich abgeschlossenen Behandlungen. Nur wenn jedes Land diese Strategien umsetzt und an die jeweiligen Gegebenheiten anpasst, können mehr Behandlungserfolge erzielt werden. (Robert-Koch-Institut 2020c)

Auch wenn die Tuberkulose in unserer Gesellschaft aktuell keine große Rolle mehr zu scheinen spielt, darf nicht vergessen werden, dass es sich hier um die tödlichste Infektionskrankheit der Welt handelt und auch die moderne Medizin nicht ausreichend gegen die Resistenzbildung gewappnet ist.

Literaturverzeichnis

- AWMF (2017). S2k Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. AWMF, 06.2017, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-019l_S2k_Tuberkulose_im_Erwachsenenalter_2017-11.pdf [07.12.2020]
- Belknap, R., Weis, S., Brookens, A., Au-Yeung, K., Moon, G., DiCarlo, L., Reves, R. (2013). Feasibility of an Ingestible Sensor-Based System for Monitoring Adherence to Tuberculosis Therapy. PLOS ONE, 07.01.2013, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053373> [21.12.2020]
- Browne, S., Umlauf, A., Tucker, A., Low, J., Moser, K., Gonzalez Garcia, J., Peloquin, C., Blaschke, T., Vaida, F., Benson, C. (2019). Wirelessly observed therapy compared to directly observed therapy to confirm and support tuberculosis treatment adherence: A randomized controlled trial. Plos Medicine, 04.10.2019, <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002891> [08.01.2021]
- Deutsches Ärzteblatt (2010). Resistente Tuberkulose. Große Herausforderung durch eine Weltepidemie. Ärzteblatt, 15.07.2009, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/67255/Resistente-Tuberkulose> [01.12.2020]
- Deutsches Ärzteblatt (2011). Arzt-Patienten-Kommunikation: Adhärenz im Praxisalltag effektiv fördern. Ärzteblatt, 2011, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/111070/Arzt-Patienten-Kommunikation-Adhaerenz-im-Praxisalltag-effektiv-foerdern> [06.12.2020]
- Deutsches Ärzteblatt (2019). Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. Ärzteblatt, 01.08.2019, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/210458/Diagnostik-und-Therapie-der-Tuberkulose> [01.12.2020]
- DiStefano, M., Schmidt, H. (2016). mHealth for Tuberculosis Treatment Adherence: A Framework to Guide Ethical Planning, Implementation, and Evaluation. Global Health: Science and Practice, 06.2016, <https://www.ghspjournal.org/content/4/2/211/tab-figures-tables> [29.12.2020]

- DZK (2018). Häufig gestellte Fragen zu Tuberkulose (FAQ). DZK, 04.2018, <https://www.dzk-tuberkulose.de/patienten/faq?kategorie=21#faq-anchor> [15.12.2020]
- DZK (2019). Moderne Tuberkulosetherapie in Deutschland. DZK, 18.03.2019, <https://www.dzk-tuberkulose.de/wp-content/uploads/2019/04/Moderne-Tuberkulosetherapie.pdf> [15.12.2020]
- Ernstmann, Nicole. (2015). Compliance und Adhärenz. In: I Care – Pflege (1.Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S.110
- Ewig, S., Schaberg, T., Rüscher-Gerdes S. & Bollow M. (2016). Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakteriosen (1. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S.18, S.24, S.134, S.155
- Georg Thieme Verlag. (2015). I Care – Krankheitslehre (1.Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S.356f.
- Karumbi, J., Garner, P. (2015). Die direkte Beobachtung der Medikamenteneinnahme zur Behandlung von Tuberkulose. Cochrane library, 29.05.2015, <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003343.pub4/full/de#CD003343-sec1-0002> [30.12.2020]
- Lahmeyer, Sibylle (2016). Tuberkulose. Psychrembel online, 09.2016, <https://www.psychrembel.de/Tuberkulose/KON57/doc/> [01.12.2020]
- Liu, X., Lewis, J., Zhang, H., Lu, W., Zhang, S., Zheng, G., Bai, L., Li, J., Li, X., Chen, H., Liu, M., Chen, R., Chi, J., Lu, J., Huan, S., Cheng, S., Wang, L., Jiang, S., Chin, P., Fielding, K. (2015). Effectiveness of Electronic Reminders to Improve Medication Adherence in Tuberculosis Patients: A Cluster-Randomised Trial. Plos Medicine, 15.09.2015, <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001876> [02.01.2021]
- Robert-Koch-Institut (2013). Tuberkulose. Robert-Koch-Institut, 21.02.2013, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html;jsessionid=5D208CF8A9EFD041C2772B0A3108AB65.internet052 [01.12.2020]
- Robert-Koch-Institut (2018). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2017. Robert-Koch-Institut, 2018, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2017.pdf?__blob=publicationFile [06.12.2020]

- Robert-Koch-Institut (2020)a. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. Robert-Koch-Institut, 2020, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2019.pdf;jsessionid=F9A1D1863ABB70133053CEBB60D55F98.internet061?__blob=publicationFile [01.12.2020]
- Robert-Koch-Institut (2020)b. Epidemiologisches Bulletin. Robert-Koch-Institut, 12.03.2020, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/11_20.pdf?__blob=publicationFile [01.12.2020]
- Robert-Koch-Institut (2020)c. Tuberkulosekontrolle: Neue Wege beschreiten. Robert-Koch-Institut, 12.03.2020, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/11/Art_02.html [17.01.2021]
- Sagbakken, M., Frich, J., Bjune, G., Porter, J. (2013). Ethical aspects of directly observed treatment for tuberculosis: a cross-cultural comparison. BMC Medical Ethics, 02.07.2013, <https://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6939-14-25#Ack1> [21.12.2020]
- Schuchart, S. (2017). Medizingeschichte: Robert Koch und die Geschichte der Tuberkulose. Deutsches Ärzteblatt, 2017, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/186988/Medizingeschichte-Robert-Koch-und-die-Geschichte-der-Tuberkulose> [01.12.2020]
- Subbaraman, R., de Mondesert, L., Musiimenta, A., Pai, M., Mayer, K., Thomas, B., Haberer, J. (2018). Digital adherence technologies for the management of tuberculosis therapy: mapping the landscape and research priorities. BMJ Global Health, 11.10.2018, <https://gh.bmj.com/content/bmjgh/3/5/e001018.full.pdf> [20.12.2020]
- WHO (2020). Tuberculosis. WHO, 14.10.2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> [01.12.2020]

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Epidemiologie Tuberkulose. MacNeil,A., Glaziou,P., Sismanidis, C., Maloney,S., Floyd,K. (2019). Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Achieving Global Targets — 2017, 22.03.2019, <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/figures/mm6811a3-F2.gif> [17.01.2021]
- Abbildung 2: Therapieerfolg bei Tuberkulose. Charles,T., Brodhun,B. Haas,W., Hauer,B. (2017). Aktuelle Epidemiologie der Tuberkulose weltweit und in Deutschland. Springer, 22.07.2017, https://media.springernature.com/m312/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs10405-017-0137-7/MediaObjects/10405_2017_137_Fig7_HTML.gif?as=webp [17.01.2021]
- Abbildung 3: Ingestible Sensors. ☒ Belknap, R., Weis,S., Brookens, A., Au-Yeung, K., Moon, G., DiCarlo, L., Reves, R. (2013). Feasibility of an Ingestible Sensor-Based System for Monitoring Adherence to Tuberculosis Therapy. PLOS ONE, 07.01.2013, <https://journals.plos.org/plosone/article/figure/image?size=inline&id=info:doi/10.1371/journal.pone.0053373.g001> [17.01.2021]

Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Verwendung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften oder Internetquellen entnommen sind, sind als solche kenntlich gemacht.

Ort, Datum

Unterschrift mit Vor - und Nachname

Anhang