

## Script für Vorlesung Modul Public Health – Changing infections: Präventionsmassnahmen

Hans L Rieder, 5. November 2019, Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention

Clip Narrative

0\_01 In dieser Stunde soll versucht werden, die Veränderungen in der Epidemiologie der Tuberkulose in Westeuropa darzustellen. Die Darstellungen beruhen auf Daten, die im Verlauf der vergangenen 100 Jahre erfasst worden sind. Um den Veränderungen visuell besser gerecht zu werden, wird ein dynamisches Präsentationsformat benutzt. Ein Verständnis für diese Dynamik soll auch intuitiv die effizientesten der zur Verfügung stehenden Interventionsmöglichkeiten nachvollziehbar machen und wo diese am besten greifen. Die Diskussion dieser Interventionen selbst ist nicht Teil dieser Präsentation.

0\_02 Zum besseren Verständnis der Tuberkuloseepidemiologie ziehen wir das Klassifikationsschema der American Thoracic Society bei. Dieses folgt der Pathogenese der Tuberkulose mit Exposition, latenter Infektion mit dem Tuberkuloseerreger, der klinisch manifesten Erkrankung an Tuberkulose und schliesslich dem Tod an Tuberkulose. Jeder Schritt in dieser Sequenz bedingt das Vorhandensein des vorhergehenden.

Ob ein Fortschreiten erfolgt hängt davon ab, ob und welche Risikofaktoren vorliegen. Dieses Schema ist im Wesentlichen auf alle Infektionskrankheiten anwendbar. Unterschiedlich sind die Schnelligkeit des Voranschreitens von einem zum nächsten Schritt und die Wahrscheinlichkeiten, dass so ein Schritt geschieht.

1\_00 Der erste unabdingbare Schritt ist die Exposition. Tuberkulose ist eine Erkrankung, deren Verursacher, *Mycobacterium tuberculosis*, durch Tröpfchen von einem Menschen auf den andern übertragen wird. Mit anderen Worten, die Vorbedingung, dass eine Exposition stattfinden kann ist das Vorhandensein einer infektiösen Quelle.

1\_01 Eine Exposition muss auch „relevant“ sein. Etwas arbiträr heisst das, dass eine Exposition mit vernünftig messbarer Wahrscheinlichkeit auch zum nächsten Schritt, einer latenten Infektion, führt. Da es keinen Test gibt, Exposition zu messen, versuchen wir uns mit einer pragmatischen Definition. Die Situation ist draussen und drinnen unterschiedlich. Unser Atemzugsvolumen ist etwa 500 mL. Damit ein einzelner Organismus mit einem einzigen Atemzug in unsere Alveolen gelangen kann, muss daher im Durchschnitt 1 Tuberkelbakterium in einem halben Liter Umweltluft vorhanden sein. Wenn Tuberkelbakterien draussen in die Umwelt gelangen, werden diese sofort im fast unendlichen Luftraum verteilt und ihre Konzentration in der Luft nimmt in kürzester Zeit rapide ab. Schon in einer Distanz von ein paar Metern von einer Infektionsquelle ist die Konzentration so klein, dass es sehr unwahrscheinlich wird, dass Bakterien überhaupt innert nützlicher Zeit eingeatmet werden können. Physische Nähe spielt draussen damit eine wichtig Rolle. Wenn eine Person in Sprechdistanz zu einer infektiösen Quelle ist, ist sie dem direkten Ausatemungsluftstrom ausgesetzt und entsprechend kann dann von relevanter Exposition gesprochen werden. Drinnen ist dies grundsätzlich anders. Hier ist das

Volumen der Luft insofern begrenzt, dass mit dem Schliessen der Fenster und mit Isolation, besonders in der kalten Jahreszeit, darauf geachtet wird, dass so wenig als möglich der Innenluft in die Umwelt entweicht. Zudem bewegen sich allfällig vorhandene Bakterien mit dem Luftstrom. Die Anwesenheit einer infektiösen Quelle ist nicht einmal notwendig um zu gewährleisten, dass sich eine Person, die dieser Atemluft ausgesetzt ist, auch tatsächlich infizieren kann. Es ist vorstellbar, dass sich eine Quelle längere Zeit in einem Raum aufgehalten hat und die Innenluft entsprechend bakterienhaltig ist. Eine anschliessend den Raum betretende Person inhaliert diese auch in Abwesenheit der Quelle. Drinnen ist also physische Nähe zur Quelle von untergeordneter Bedeutung.

1\_02 Hinzu kommt die Überlebensfähigkeit von Tuberkelbakterien. Draussen erfolgt ihr Absterben sehr schnell. Im Sonnenschein überleben nach einer Stunde von ursprünglich 10 Millionen Bakterien nur noch gerade 100. Auch bei bedecktem Himmel erfolgt Abtötung durch die UV-Strahlung. Drinnen verläuft ihr Verschwinden langsamer und wird am effizientesten durch Lüften bewirkt.

1\_03 Wenn wir zu den vorhergehenden physikalischen Überlegungen auch noch die Epidemiologie der Tuberkulose einbeziehen, sehen wir wie entscheidend sich das Alter der Tuberkulosepatienten, hier gezeigt am Beispiel Finnland, seit den fünfziger Jahren verändert hat. Zu jener Zeit war das Medianalter der Patienten in der Elterngeneration und stieg bis in die neunziger Jahre in die Grosselterngeneration an. Der resultierende sich ändernde Einfluss auf das Expositionsrisiko der jüngsten Generation ist bedeutend in einer Kultur, in der die Kinder vorwiegend bei den Eltern wohnen. Auch wenn in anderen Kulturen die Familie anders organisiert ist, hat das Alter in dem die übertragbare Tuberkulose auftritt überall einen entscheidenden Einfluss, wer in der Gesellschaft welches Expositionsrisiko hat.

2\_00 Nach der Betrachtung der Exposition als Voraussetzung für einen tatsächlichen Erwerb einer Infektion mit Tuberkelbakterien, verschieben wir den Fokus nun auf die Infektion. Beim Einatmen von Fremdpartikeln hängt es von deren Grösse ab, wo sich diese im Atmungstrakt ablagern. Grössere Partikel lagern sich in der Trachea oder den Bronchien ab. Diese verfügen über einen Zilienapparat und Schleim produzierende Zellen, die Fremdpartikel langsam wieder nach aussen schaffen. Für Mikroorganismen wie *M tuberculosis* ist dieser Teil des Atmungstrakts eine schlechte Lokalisation für eine erfolgreiche Implantation. Mit abnehmendem aerodynamischem Durchmesser steigt die Wahrscheinlichkeit, dass Partikel die Lungenbläschen in der Lungenperipherie erreichen können. Tuberkelbazillen haben mit einer Länge von etwa 3 bis 5 und einer Dicke von etwa 0.5 Mikrometern eine ideale Grösse, um die Alveolen erreichen zu können. Dort lagern sie sich an und werden von gewebsständigen Makrophagen als Fremdkörper erkannt und aufgenommen. *M tuberculosis* hat die Fähigkeit, die Fusion der Zellorganellen Lysosomen und Phagosomen zu blockieren und damit deren Funktion des Abbaus von Fremdkörpern zu unterbinden. Damit entkommt intrazelluläres *M tuberculosis* der Vernichtung. Im Gegenteil, die Bakterien metabolisieren weiterhin, können sich reproduzieren und dadurch eine latente Infektion etablieren.

- 2\_01 Eine Infektion mit *M tuberculosis* ist im wesentlichen exogen, das heisst, sie hängt von externen, physikalischen Faktoren ab: ob ein Bakterium inhaliert wird hängt von der Konzentration der Bakterien in der Atemluft ab und wie lange diese inhaliert wird. Gelangt ein Bakterium in die Alveolen ist es, wie im Tierversuch gezeigt, wohl meistens in der Lage, eine latente Infektion auch zu etablieren.

Wenden wir uns nun der Frage zu, wie *M tuberculosis* überhaupt in die Atemluft gelangt. Als erstes muss eine Person an Lungentuberkulose erkrankt sein, so dass Läsionen in der Lunge vorhanden sind, die auch Bakterien in die Atemwege abgeben können. Das ist sicher der Fall bei der sogenannten kavernösen Lungentuberkulose, bei der sich hunderte von Millionen Bakterien in der Kavernenwand befinden. Durch die physische Kraft respiratorischer Manöver gelangen Bakterien in die Abatmungsluft. Das mit am wenigsten Kraft verbundene Manöver ist die Atmung, mehr Kraft wird fürs Sprechen gebraucht, Husten bedingt eine noch viel grössere Kraft. Die grösste Kraft entsteht beim Niessen. Niessen ist jedoch bei der Tuberkulose irrelevant, Husten ist bei ihr eines der vorherrschenden Symptome. Die Kraft hinter dem Manöver bestimmt nicht nur die Anzahl der Tröpfchen, die in die Umgebungsluft geschleudert werden, sondern auch deren Grösse: je grösser die Kraft, desto grösser der Anteil besonders kleiner Partikel, die lange in der Umgebungsluft verbleiben. In diesem Beispiel sind beim Husten 50% der Tröpfchen kleiner als 10 Mikrometer, beim Sprechen sind es nur 10% in dieser Grössenordnung.

- 2\_02 Im Gegensatz zur Exposition sind Hinweise auf eine latente Infektion messbar. Obwohl definitionsgemäss die latent infizierte Person keine Krankheitszeichen hat, reagiert unser Immunsystem auf die eingedrungenen Bakterien während des Aufbaus der Abwehr und hinterlässt dabei messbare Spuren, die mit einem Tuberkulintest oder einem IGRA festgestellt werden können. Ein positiv ausfallender Test heisst nicht, dass immer noch lebende Mykobakterien im Körper vorhanden sind, sie könnten durchaus schon abgetötet worden sein. Das immunologische Gedächtnis ist relativ langlebig für *M tuberculosis*, jedoch nicht lebenslang wie bspw bei der Kinderlähmung. Mit zunehmendem Alter nimmt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testresultats zu, da sich die Lebenserfahrung darin zu einem grossen Teil kumuliert. Um eine standardisierte Vergleichsmöglichkeit zu haben, lässt sich aus einer gemessenen Infektionsprävalenz ein durchschnittliches jährliches Infektionsrisiko errechnen. Dieses ist die errechnete durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, dass sich die Person mit *M tuberculosis* pro Lebensjahr infiziert haben musste, um die gemessene Prävalenz zu erklären. Es ist somit ein angenähertes Mass an die durchschnittliche jährliche Inzidenz der Übertragung im Leben der Person. Diesen errechneten Durchschnitt nähert man der Kalenderzeit auf der Zeitachse so an, dass der Wert auf die Mitte zwischen Geburtsjahr und dem Jahr des Prävalenz-Surveys fällt. Gibt es mehr als einen solchen Prävalenz-Survey, lässt sich der zeitliche Verlauf des jährlichen Infektionsrisikos bestimmen. Für die vorliegende Graphik lagen für jedes Land mehrere Messungen vor. Die Skala ist semi-logarithmisch und eine gerade Linie entspricht demnach einer konstanten prozentualen Abnahme. Es zeigt wie ausserordentlich häufig die Übertragung mit *M tuberculosis* zu Beginn des 20ten Jahrhunderts in Europa war, in der Grössenordnung von jährlich etwa 10%. Die Abnahme erfolgte rasch. Schon vor der Einführung der

anti-tuberkulösen Chemotherapie in der Jahrhundertmitte ist die jährliche Abnahme bis zu 5%, mit einer Beschleunigung auf 10 bis 15% pro Jahr nach deren Einführung. Heute ist die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, dass jemand im Laufe eines Jahres in Westeuropa infiziert wird auf eine kaum mehr messbare Grösse geschrumpft.

- 2\_03 Bevor wir untersuchen wie sich dies auf die Durchseuchung der Bevölkerung mit *M tuberculosis* ausgewirkt hat, müssen wir uns die Dynamik der Änderung eben dieser Bevölkerungsstruktur selbst ansehen. In dieser Datensequenz wird der prozentuale Anteil jeder 1-Jahresgruppe an der Gesamtbevölkerung für jedes Kalenderjahr ab 1900 aufgezeigt. Im ersten Bild wird die Altersstruktur im Jahre 1900 gezeigt, im nächsten diejenige für 1901, dann für 1902, und so weiter über alle 110 Jahre bis 2009. Wir erkennen die Umschichtung der Alterspyramide mit einer massiven Abnahme in der Häufigkeit der Kinder an der Gesamtbevölkerung und einer gleichzeitigen Zunahme der älteren Bevölkerung.
- 2\_04 Hier überlagern wir auf die sich ändernde Bevölkerungsstruktur den Einfluss des sich gleichzeitig ändernden jährlichen Infektionsrisikos auf die resultierende Prävalenz einer Infektion mit *M tuberculosis* als akkumulierter Lebenserfahrung. Zu Beginn des 20ten Jahrhunderts war es fast nicht möglich, einer Infektion bis zum Erreichen des Erwachsenenalters zu entkommen und die Bevölkerung war jung. Entsprechend findet sich zu jenem Zeitpunkt der Grossteil der mit *M tuberculosis* Infizierten unter den jungen Erwachsenen. Die Abnahme des Infektionsrisikos wirkt sich vor allem auf die jüngste Generation aus, die das Erwachsenenalter zunehmend nicht infiziert erreicht. Gleichzeitig nimmt der Anteil der älteren Bevölkerungssegmente zu, die zu einem Zeitpunkt geboren wurden als ihre eigene Geburtskohorte noch ein ausserordentlich grosses Infektionsrisiko hatte. Als Resultat ist die grosse Mehrheit der je Infizierten im Jahre 2009 bei den über 60-Jährigen zu finden. Zwar tragen nicht alle je Infizierten noch lebende *M tuberculosis* in sich, aber lebendes *M tuberculosis* kann sich nur unter denjenigen finden, die je mit ihm infiziert worden waren. Wir können deshalb bereits hier antizipieren, in welcher Altersgruppe die Tuberkulose bei in der Schweiz Geborenen heute vornehmlich auftritt.
- 3\_00 Entsprechend wenden wir uns nun der Erkrankung an Tuberkulose zu.
- 3\_01 Als erstes fragen wir wie hoch das lebenslange Risiko der Progression von einer latenten Infektion mit *M tuberculosis* zur Erkrankung an Tuberkulose ist. Die meisten Infektionskrankheiten haben eine klar definierte Inkubationszeit. Das heisst, die Zeitspanne zwischen Infektion und allfälliger Erkrankung ist begrenzt. Bei der Kinderlähmung beispielsweise ist die maximale Inkubationszeit etwa 1 Monat. Das heisst, eine Person, die Poliovirus aufnimmt und nach 2 Monaten immer noch keine Symptome hat wird von dieser Infektion keine Kinderlähmung entwickeln. Bei Tuberkulose ist die Inkubationszeit nicht eindeutig determiniert. Wie hier gezeigt, ist das Risiko eine Tuberkulose nach Infektion zu entwickeln am grössten in den ersten 1 bis 2 Jahren und sinkt in der Folgezeit auf tiefere Werte ab, wird aber nie null. Hier endet die Beobachtungszeit nach etwa 10 Jahren, aber eine Tuberkulose kann sich auch noch nach Jahrzehnten nach Acquisition einer Infektion entwickeln. Das kumulative lebenslange Risiko einer Progression von einer latenten Infektion zur klinisch manifesten Tuberkulose ist in der Grössenordnung von 10%.

3\_02 Unter Infizierten variiert das Risiko der Progression stark nach Alter. Es ist besonders hoch im Säuglingsalter und sinkt dann mit zunehmendem Alter auf ein Minimum etwa im Primarschulalter. In der Pubertät steigt es wieder auf eine zweite Spitze bei jungen Erwachsenen an, um anschliessend wieder abzufallen. Da Kinder selten die übertragbare Form der Tuberkulose entwickeln, sind es junge Erwachsene, die das höchste Risiko haben, eine übertragbare Tuberkulose zu entwickeln.

3\_03 Es ist nicht ganz einfach zu bestimmen, ob infizierte gleichaltrige Frauen und Männer das gleiche Tuberkuloserisiko haben, da auch die Wahrscheinlichkeit einer Frischinfektion berücksichtigt werden muss. Vorhergehend wurde gezeigt, dass das Risiko der Progression von einer latenten Infektion zur manifesten Tuberkulose in der Zeit unmittelbar nach der Acquisition der Infektion am höchsten ist. Eine Frischinfektion beinhaltet also ein höheres Risiko als eine lange vorbestehende Infektion. Das Infektionsrisiko ist bei Buben und Mädchen etwa gleich gross. In der anschliessenden Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter ist es bei Männern im allgemeinen höher als bei gleichaltrigen Frauen. Werden nun je 100 infizierte 20-jährige Männer und Frauen ausgelesen, befinden sich unter den Männern mehr frisch infizierte. Das Risiko zur Progression wird daher in der Gruppe der Männer höher als in der Gruppe der Frauen sein, nicht weil sie Männer sind, sondern weil unter ihnen mehr frisch infizierte sind. Um die Frage des Risikos nach Geschlecht zu beurteilen, muss man daher dort schauen, wo das Risiko infiziert zu werden so gross ist, dass allfällige relativ kleine geschlechts-spezifische Unterschiede im Infektionsrisiko zwischen Frauen und Männern verschwindend klein sind. Eine solche Situation bestand in den 1950er Jahren in Alaska, wo mit etwa 10 Jahren mehr als 80% sowohl der Mädchen als auch der Buben infiziert waren und allfällige Geschlechtsunterschiede im jungen Erwachsenenalter keine Rolle mehr spielten.

Wenn wir daher das alters-spezifische Geschlechterverhältniss der an Tuberkulose Erkrankten in Alaska zur gleichen Zeit betrachten, sind allfällige Unterschiede tatsächlich auf das Geschlecht und nicht auf andere Faktoren zurückzuführen. Diese Betrachtung zeigt hier, dass bei jungen infizierten Erwachsenen bis ins Alter von etwa 40 Jahren das Risiko eine Tuberkulose zu entwickeln bei einer infizierten Frau höher als bei einem gleichaltrigen infizierten Mann ist.

3\_04 Diese Daten aus Dänemark zeigen das sich ändernde Geschlechtsverhältnis von Tuberkulösen von etwa 1920 bis 1960. In der frühen Beobachtungszeit gab es mehr an Tuberkulose erkrankte Frauen als Männer. Über die Beobachtungszeit nahm dieser Überschuss ab bis sich das Verhältnis um etwa 1950 umgekehrte, wonach die Männer zu den Benachteiligten wurden. Die Erklärung liegt in der Abnahme des Infektionsrisikos in dieser Zeitspanne und der damit einhergehenden Verschiebung der infizierten Bevölkerungssegmente in höhere Altersgruppen, gekoppelt mit alters- und geschlechts-spezifischen Unterschieden im Tuberkuloserisiko. 1920 war das Infektionsrisiko mit *M tuberculosis* in Dänemark noch so hoch, dass die Mehrheit mit Erreichen des Erwachsenenalters bereits infiziert war. In diesem Alter ist das Tuberkuloserisiko am höchsten und ist bei Frauen grösser als bei Männern. Mit der Abnahme des Infektionsrisikos erfolgte eine Verschiebung der Durchseuchung in höhere Altersklassen und gleichzeitig wurde die alters-spezifische Prävalenz der tuberkulösen Infektion auch höher bei Männern, da diese im Erwachsenenalter ein

höheres Risiko haben sich zu infizieren. Mit zunehmendem Alter werden auch die Geschlechtsunterschiede im Progredienzrisiko kleiner und als Resultat dieser Faktoren gleicht sich das Geschlechtsverhältnis der an Tuberkuloseerkrankten langsam an 1 an und kippt letztlich zu Ungunsten der Männer.

- 3\_05 Diese Daten aus Dänemark zeigen beispielhaft für Westeuropa, dass die Tuberkulosehäufigkeit über die Beobachtungszeit bei im Land geborenen Personen fast stetig abnimmt.

Parallel dazu nehmen in jüngerer Zeit die Fälle von Tuberkulose bei in anderen Ländern geborenen Personen zu und zwar in einem Mass, dass deren absolute Zahl am Schluss der Beobachtungsperiode diejenige bei der einheimischen Bevölkerung übersteigt. Dies lässt sich fast überall in Westeuropa beobachten. Dies hängt nicht nur von der absoluten Zunahme der im Ausland geborenen Personen ab, sondern auch von deren sich ändernden Herkunft. Die Migration hat sich geändert, hier hin zu Herkunftsländern mit einem grösseren Tuberkuloseproblem als das immer kleiner werdende bei der westeuropäischen Bevölkerung. Man ersieht auch, dass die Tuberkulosehäufigkeit bei der einheimischen Bevölkerung trotz der Zuwanderung weiterhin abnimmt. Dies weist darauf hin, dass der allgemeine abnehmende Trend bei dieser so stark ist, dass er durch Zuwanderung nicht grundsätzlich verändert wird.

- 3\_06 Am einfachsten ist die epidemiologische Betrachtung von Daten im Querschnitt. Das heisst, Fälle werden beispielsweise pro Altersgruppe in einem bestimmten Jahr ausgezählt und dann vielleicht auch noch wie hier in den blauen Linien auf die Bevölkerungszahlen in den gleichen Altersgruppen im gleichen Jahr bezogen. Mit Ausnahme von 1954 hat in dieser Betrachtungsweise immer die jeweils älteste Altersgruppe die höchste Erkrankungsrate. Eine zusätzliche Dimension zeigt, wann die Personen geboren wurden. Beispielsweise gehören Patienten, die 1994 70- bis 74-jährig sind zur 1922er Geburtskohorte. Die gleiche Geburtskohorte war im Jahre 1984 10 Jahre jünger und ihr Punkt ist auf der blauen 1984er Linie zu finden. Alle Punkte dieser Geburtskohorte werden nun mit der roten Linie verbunden.

Wir führen dies für alle möglichen Geburtskohorten durch und es zeigt sich ein neues Bild. Die Häufigkeitsspitzen der roten Linien innerhalb der Geburtskohorten befinden sich bei jungen Erwachsenen. Dies steht im Gegensatz zum Querschnitt, wo die Spitze jeweils bei den ältesten Bevölkerungssegmenten ist. Dieser scheinbare Widerspruch ist ein Phänomen im Querschnitt, das sich dann zeigt, wenn das Tuberkuloseproblem einen zeitlich abnehmenden Verlauf aufweist. Vorher wurde gezeigt, dass das altersspezifische Tuberkuloserisiko am höchsten bei jungen Erwachsenen ist (wenn Kleinkinder ausgeklammert werden). Das wird hier in den roten Geburtskohortenlinien auch so reflektiert. Was wir heute als höchstes Risiko bei der ältesten Generation im blau gezeichneten Querschnitt sehen, entspricht der Progredienz von latenter Infektion zur Tuberkulose bei denjenigen Infizierten, die heute noch als alte Menschen als Teil jener Generation verbleiben, die als junge Menschen infiziert wurden. Das hohe Erkrankungsrisiko bei den ältesten Bewohnern in der Bevölkerung ist daher nicht Ausdruck einer Immun-Seneszenz, sondern ganz einfach ein Residuum einer noch viel höheren Morbidität, die diese Generation durchlebte als sie junge Menschen waren.

- 4\_00 Der letzte Schritt in der zu besprechenden Sequenz ist der Tod an Tuberkulose.
- 4\_01 Diese Langzeitstudie aus der Klinik Barmelweid zeigt die ausserordentlich hohe Sterblichkeit der unbehandelten offenen Lungentuberkulose, das heisst bei Patienten bei denen *M tuberculosis* im Auswurf meist mikroskopisch nachgewiesen werden konnte. Die kumulative Letalität erreichte hier etwa 75% nach etwa 8 Jahren.
- 4\_02 In Westeuropa erreichte die Tuberkulosesterblichkeit in London bereits vor etwa 250 Jahren die enorme Spitze von etwa 1% jährlich. Auf dem Festland, hier für die Städte Stockholm und Hamburg gezeigt, wurde die Spitze später beobachtet. Dies suggeriert, dass der Anstieg der Tuberkulosesterblichkeit den Beginn der Industrialisierung begleitete. Dass die Medizin keinen Anteil an der Abnahme hat zeigt sich darin, dass die Sanatoriumsbewegung etwa 1870 begann, die BCG Impfung 1921 eingeführt wurde und die Therapie mit 3 wirksamen Medikamenten erst nach dem Ende der Zeitachse auf dieser Graphik zugänglich wurde.
- 4\_03 Wie vorher für die Epidemiologie der Tuberkulosemorbidity, betrachten wir hier die Mortalität, erst im Querschnitt mit den blauen Linien, dann innerhalb der Geburtskohorten mit den roten Linien. Da Sterblichkeit der Erkrankung folgt, ist es nicht weiter erstaunlich, dass ähnlich der Morbidity auch die Sterblichkeit im Querschnitt bei Männern in der Schweiz mit dem Alter zunimmt, diese jedoch innerhalb der Geburtskohorten im Alter von 20 bis 29 Jahren am höchsten ist.

Es gibt eine dritte Dimension, die Periode, die hier eingeführt werden soll. Als Vorbemerkung zur Darstellung vergleichen wir hier auf der linearen Skala zwei Gruppen. Der absolut grösste Unterschied findet sich bei den 60- bis 69-Jährigen.

Häufig sind wir aber an relativen und nicht absoluten Unterschieden interessiert: sowohl ein Rückgang von 1000 auf 900 wie auch einer von 100 auf 90 entspricht einer relativen Abnahme von 10%. Dies kann man visuell am besten auf einer semi-logarithmischen Skala darstellen, wie hier im Vergleich der beiden obigen Gruppen. Es zeigt, dass der relative Unterschied in allen Altersgruppen identisch ist. Wir werden in der folgenden Graphik den Verlauf in den Geburtskohorten logarithmisch darstellen. Sofern die Kohortenlinien parallel von einer zur nächsten Dekade verlaufen, besteht kein Periodeneffekt, während Abweichungen von der Parallelität auf einen solchen hinweisen.

Periodeneffekte fallen auf Zeiten, in denen die ganze Bevölkerung von etwas erfasst wird, unabhängig vom Alter oder der Geburtskohorten-Zugehörigkeit. Beispiele sind Kriege oder Hungersnöte. Hier verlaufen die Linien mehr oder weniger parallel bis vielleicht zur Geburtskohorte von 1916, bei der in der Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen eine doch deutlichere Abnahme im Vergleich zu früheren Kohorten gesehen wird. Der Zeitpunkt des Einbruchs bei diesen 45-Jährigen ist das Jahr 1961. Man kann es natürlich nicht punktgenau ausrichten, aber die Dreifachkombination der Chemotherapie wurde in den 50er Jahren entwickelt und mit den Verspätungen in Akzeptanz und Kostenentwicklung darf man annehmen, dass eine solche Therapie in der Schweiz wohl etwa Anfang der 60er Jahre allen Tuberkulosepatienten zugute kam. Der Effekt der Chemotherapie ist ein echter Periodeneffekt: nachher ist alles anders als vorher. Durchgehend reduziert sie die Letalität der Lungentuberkulose

schlagartig von etwa 80% ohne Behandlung auf unter 5%. Das sich in der ganzen Breite durchsetzende Phänomen der abnehmenden Sterblichkeit in dieser Zeit sieht man in jeder Geburtskohorte zu diesem Zeitpunkt, mit roten Pfeilen gekennzeichnet.

4\_04 Hier wird das Bild für die an Tuberkulose gestorbenen Frauen gezeichnet. Man sieht, dass bei Frauen in frühen Jahren die Spitze im jungen Erwachsenenalter bereits im blau gezeigten Querschnitt ersichtlich ist (man erinnere sich, bei jungen Frauen ist das Risiko der Progredienz zur Tuberkulose bei Infektion besonders gross und entsprechend folgt auch die Mortalität). Innerhalb der rot nachgezeichneten Geburtskohorten sticht in frühen Kohorten die junge Erwachsenenspitze deshalb ganz besonders stark hervor. Und schliesslich im dritten Teil mit der Periodenbetrachtung sind es dann auch gerade die jungen an Tuberkulose erkrankten Frauen, die als erste besonders viel von der Chemotherapie profitiert haben. Beispielsweise hat die alters-spezifische Sterblichkeit von etwa 300 in der 1876er Kohorte auf weniger als 3 pro 100,000 in der 60 Jahre später geborenen 1936er Kohorte abgenommen, eine mehr als 100-fache Abnahme der Sterblichkeit.

Mit diesem doch optimistischen Ausblick auf die Wirksamkeit und Effizienz der richtig angewendeten Chemotherapie sehen wir auch, dass diese das wichtigste Element zur Prävention in der Tuberkulosebekämpfung ist: individualmedizinisch rettet sie Leben, bevölkerungsbezogen reduziert sie die Übertragung und damit das Infektionsrisiko in der Bevölkerung, das entscheidende Element zur Verbesserung der epidemiologischen Lage für die nächste Generation.