

Bessere Tuberkulose-Behandlung dank digitaler Tools?

Praktische Erfahrungen und offene Fragen

Digitale Tools versprechen, die Gesundheitsversorgung von Menschen weltweit zu verbessern. Auch für Tuberkulose (TB) gibt es eine wachsende Vielfalt an digitalen Tools, insbesondere zur Therapieüberwachung. Dieser Beitrag beleuchtet vorhandene Technologien und zeigt auf, wie sie die TB-Behandlung beeinflussen.

Es ist ein seit langem etabliertes Prinzip der TB-Kontrolle, dass Maßnahmen der Fallfindung stets mit dem Anspruch durchgeführt werden, alle diagnostizierten TB-Patienten vollständig und leitliniengerecht zu behandeln.¹ Dies fordert auch heute noch weltweit Gesundheitssysteme heraus. In Deutschland wurden 80 % der 2017 gemeldeten TB-Fälle erfolgreich behandelt, und damit das angestrebte Ziel von 90 % nicht erreicht.^{2,3} Allgemein werden bei älteren Menschen^{2,4} und bei Patienten mit Komorbiditäten wie HIV/AIDS⁵ schlechtere Behandlungsergebnisse beobachtet. Zudem hatten Asylsuchende, bei denen eine TB durch Screening diagnostiziert wurde, seltener einen erfolgreichen Behandlungsabschluss, und die Daten waren seltener vollständig.⁶

Immer leistungsfähigere mobile Geräte, neue Gesundheits-Apps, eine größere Netzabdeckung und ein besserer Internetzugang eröffnen interessante

neue Möglichkeiten, die Gesundheitsversorgung von Menschen weltweit zu verbessern.

Auch für TB gibt es eine wachsende Vielfalt an digitalen Tools. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Therapieüberwachung. Gründe hierfür sind, dass sich die TB-Behandlung über mindestens sechs Monate erstreckt und Patienten täglich Medikamente einnehmen müssen, damit die Therapie ihre optimale Wirkung entfaltet und der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen vorgebeugt wird. In vielen Ländern ist die direkt überwachte Therapie (DOT, *directly observed therapy*) ein Standardprozedere, um eine regelmäßige Einnahme der Medikamente zu gewährleisten (als Teil der sogenannten „DOTS“-Strategie).⁷ DOT besteht aus einem regelmäßigen persönlichen Kontakt zwischen Patient und Fallbetreuer für die kontrollierte Medikamentenausgabe und meistens auch die direkt überwachte Medikamenteneinnahme. Patienten ohne DOT bekommen dagegen Medikamente für einen längeren Zeitraum im Voraus ausgehändigt und nehmen die Medikamente eigenständig ohne Überwachung ein (SAT, *self-administered therapy*). Medizinische Verlaufskontrollen gehören zu DOT wie zu SAT. DOT erweist sich vielerorts als praktikabel, verbessert jedoch nicht notwendigerweise die TB-Behandlungsergeb-

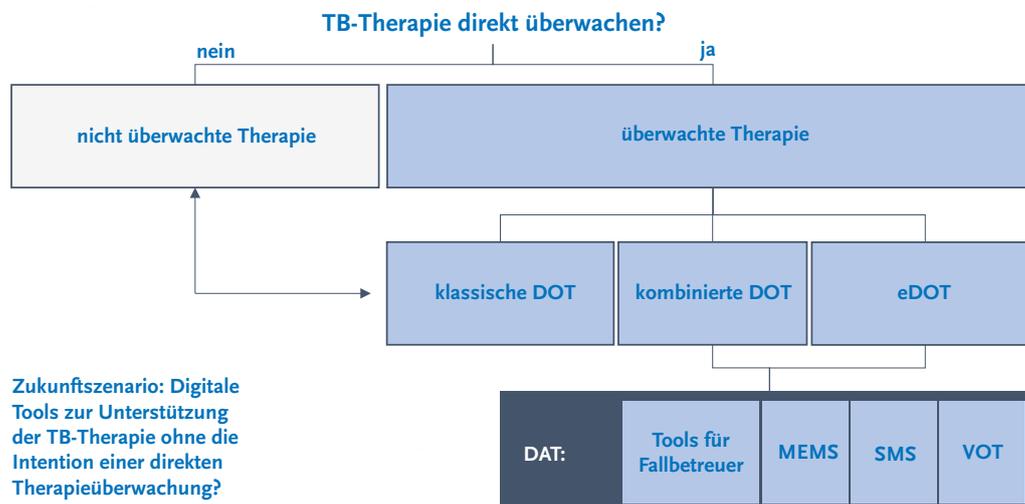


Abb. 1 | DAT für DOT im Überblick (Abkürzungen siehe Glossar, S. 18)

Glossar

DAT: *digital adherence technology* (digitale Technologien für Therapieadhärenz)

DOT: *directly observed therapy* (direkt überwachte Therapie)

DOTS: *directly observed therapy, short-course, strategy* (DOTS-Strategie)

eDOT: *electronic directly observed therapy* (elektronisch direkt überwachte Therapie)

MDR-TB: *multidrug-resistant tuberculosis* (multiresistente Tuberkulose)

MEMS: *medical event monitoring systems* (medizinische Event-Monitoring-Systeme); alternativ werden auch folgende Akronyme verwendet: **MERM:** *medication event and reminder monitor*, und **EMM:** *event (or electronic) medication monitoring*

SAT: *self-administered therapy* (selbst-overwachte Therapie)

SMS: *Short message service* (Kurznachrichten-Service)

VOT/vDOT: *video-observed therapy* (video-overwachte Therapie)

WOT: *wireless(ly) observed therapy* (wird häufig im Zusammenhang mit ingestible sensors verwendet)

nisse⁸ und kann die Autonomie der Patienten deutlich einschränken.⁹ In Deutschland ist DOT nicht gesetzlich vorgeschrieben und auch nicht allgemein empfohlen. DOT wird jedoch in der Regel gewählt, wenn Patienten ein erhöhtes Risiko für mangelnde Therapieadhärenz aufweisen, wenn eine multiresistente TB (MDR-TB) vorliegt, oder wenn andere medizinische oder soziale Gründe für eine direkte Therapieüberwachung sprechen.^{10,11}

Tägliche Hausbesuche durch Fallbetreuer bzw. regelmäßige Klinikbesuche durch Patienten machen eine DOT aufwendig. So entstand die Idee der „DAT für DOT“ (s. Abb. 1, s. S. 17). DAT (*digital adherence technologies*) sind digitale Lösungen, mit denen die Therapieadhärenz elektronisch überwacht werden kann (eDOT). Hier wird weiter unterschieden zwischen SMS-Erinnerungen, einer Video-overwachten Therapie (VOT bzw. vDOT) und der Nutzung von MEMS (*medical event monitoring systems*), z. B. elektronisch gesteuerte Pillenboxen, die Patienten an die Medikamenteneinnahme erinnern und beim Öffnen ein Signal an ihre Fallbetreuer senden, so dass die Regelmäßigkeit der Einnahme trotz räumlicher Distanz beurteilt werden kann. Zu

MEMS zählen auch Blisterpackungen mit Zahlen-codes, die erst nach der Entnahme der Tablette sichtbar werden und vom Patienten per SMS an den Fallbetreuer zu übermitteln sind. Bleibt ein Signal aus, hält der Fallbetreuer mit dem Patienten persönliche Rücksprache über die Gründe. Weitere Ansätze wie oral aufzunehmende biomedizinische Sensoren (*ingestible sensors*) werden aktuell erprobt.¹² DAT können auch zusätzlich zu persönlichen Treffen mit dem Fallbetreuer eingesetzt werden (anstatt das persönliche Treffen zu ersetzen). Beispielsweise können Fallbetreuer ein mobiles digitales Gerät mit sich führen, über das jedes Treffen elektronisch erfasst wird. Einen Überblick gibt Abbildung 1 (s. S. 17).

Wie beeinflussen DAT die TB-Behandlung? Verbessern sie die **Therapieadhärenz**? Die Erwartungen sind hoch. SMS-Erinnerungen hatten sich in der HIV-Therapie bewährt, insbesondere wenn eine Kommunikation in beide Richtungen möglich war (*two-way SMS*).^{13,14} In randomisierten kontrollierten Studien mit TB-Patienten oder latent infizierten Personen unter präventiver Therapie konnte allerdings keine bessere Therapieadhärenz durch SMS-Erinnerungen belegt werden.^{15–18} Eine mögliche Erklärung ist, dass SMS-Systeme bei HIV mit SAT verglichen wurden, bei TB dagegen mit klassischer DOT.¹⁹ Für VOT konnte gezeigt werden, dass die Therapieadhärenz vergleichbar wie bei klassischer DOT war, und zugleich der Ressourcenbedarf aufgrund der reduzierten Wege geringer war.²⁰ Intelligente Pillenboxen hatten gemäß einzelner Studien eine positive Wirkung auf die Compliance.¹⁹ Andere Untersuchungen zeigten indes ein Nachlassen der Wirkung im Verlauf der Therapie (*technology fatigue*).²¹ Bei der Blisterpackung-Variante stimmten SMS-Signale nicht exakt mit der Medikation überein, was u. a. daran lag, dass Patienten sich ihr Telefon mit Haushaltsangehörigen teilten und es während der Medikamenteneinnahme nicht immer zur Hand hatten.²¹ Oft fehlen Daten, um eine Verbesserung der Therapieadhärenz durch DAT zu belegen. In Vergleichsgruppen wurden verschriebene und tatsächlich eingenommene tägliche Dosen weniger detailliert oder gar nicht dokumentiert. Einzelne Studien behalfen sich mit einer Isoniazid-Bestimmung im Urin der Patienten, um die Therapieadhärenz zu validieren.²²

Verbessern DAT das **Behandlungsergebnis**? Bei TB wird das Behandlungsergebnis systematisch erfasst, Daten für Vergleichsanalysen sind daher in der Regel vorhanden. Allerdings beeinflussen zahlreiche Faktoren das Behandlungsergebnis bei TB, so dass es methodisch schwierig ist, exakt herauszuarbeiten, welche Effekte digitalen Tools zuzuschreiben sind. Wenig erforscht ist auch, inwieweit digitale Tools Patienten bei einem Umzug begleiten können oder das Risiko verringern, dass Patienten durch einen Wegzug nicht mehr erreicht werden können. Länder, in denen die Behandlungsfolge bereits sehr hoch sind (> 90 %), sehen sich dem Problem gegenüber, dass diese Werte in Studien zu DAT oder anderen Interventionen kaum zu übertreffen sind.

Verbessern digitale Technologien die **Akzeptanz** von überwachter Therapie? In einer binationalen Studie in den USA und in Mexiko hoben Patienten und Fallbetreuer Zeiteinsparungen und einen höheren Komfort durch VOT vs. klassischer DOT positiv hervor.²³ Auch zu dieser Frage ist die Datenlage allerdings dünn, und Unterschiede in Studiendesigns, Settings, Vergleichsgruppen und Zielgrößen erschweren es, Ergebnisse zu bündeln und Empfehlungen abzuleiten.

Erfreulicherweise werden nach und nach systematische Reviews^{19,24} und Ressourcen zu DAT und zur Implementierung veröffentlicht (s. Kasten).

Für TB-Niedriginzidenzländer ist zum Beispiel das Toolkit der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) aufschlussreich, das die Einführung und Evaluierung von eDOT-Strukturen behandelt und auch aufzeigt, für welche Patientengruppen sich eDOT und DAT nicht oder nur eingeschränkt eignen, etwa für Patienten mit Seh- oder Hörbehinderungen oder medizinischen Komplikationen, Patienten mit Risikofaktoren für mangelnde Therapieadhärenz, und Patienten mit MDR-TB.²⁴

Hieraus ergibt sich eine gewisse Crux für Länder, die DOT nur für „Risikopatienten“ in Betracht ziehen. Denn genau jene Patienten, die eine direkt überwachte Therapie erhalten sollen, können am wenigsten von DAT profitieren und sind besonders

auf die persönliche Begegnung mit (sozial)medizinisch geschulten Fallbetreuern angewiesen.

Es bleibt ein Forschungs- und Diskussionsbedarf, in welche Tools investiert werden sollte, welchen ethischen und technischen Standards (einschließlich Datenschutz) die Tools genügen müssen und inwieweit sie nachweislich die Gesundheit und das Wohlbefinden von Menschen verbessern. Wichtig sind methodisch sorgfältig geplante, herstellerunabhängige Studien sowie eine digitale Gesundheitsstrategie, um Parallelstrukturen und eine Fragmentierung von Angeboten zu vermeiden.

Wie könnte die Entwicklung von Therapieadhärenz-Technologien in Zukunft aussehen? Denkbar ist, dass sich DAT von DOT löst, und andere Funktionen als das Medikationsmonitoring in den Vordergrund rücken: zum Beispiel mit besonderem Augenmerk auf Funktionen, die Patienten und Fallbetreuern den Alltag erleichtern könnten, Kommunikation fördern, und Patienten bestärken, ihre

Ausgewählte Strategiedokumente und Ratgeber zu DAT

- ▶ Weltgesundheitsorganisation: *Digital health for the End TB Strategy – an agenda for action*. Verfügbar unter: www.who.int/tb/publications/digitalhealth-TB-agenda/en/
- ▶ Weltgesundheitsorganisation: *Handbook for the use of digital technologies to support tuberculosis medication adherence*. Verfügbar unter: www.who.int/tb/publications/2018/TB_medication_adherence_handbook_2018/en/
- ▶ StopTB Partnership: *TB Reach Wave 6. Digital Adherence technology projects*. Verfügbar unter: www.stoptb.org/global/awards/tbreach/wave6dat.asp
- ▶ Centers for Disease Control and Prevention: *Implementing an Electronic Directly Observed Therapy (eDOT) Program: A Toolkit for Tuberculosis (TB) Programs*. Verfügbar unter: www.cdc.gov/tb/publications/pdf/TBeDOTToolkit.pdf
- ▶ KNCV Tuberculosis Foundation: *DAT Implementation Toolkit*. Verfügbar unter: <https://kncvtbc.atlassian.net/wiki/spaces/ADHERENCE/overview> (Seite im Aufbau)

Therapie abzuschließen. Solche Support-DAT könnten unabhängig davon, ob die Therapie überwacht wird, zukünftig Anwendung finden.

Digitale Tools wie DAT können Tuberkulose nicht heilen und klassische medizinische Versorgung

und Pflege (bislang) nicht ersetzen. Je sorgfältiger ihr Design die Lebenswirklichkeit von Menschen mit TB berücksichtigt, desto weitreichender können sie die TB-Versorgung verbessern.

Literatur

- 1 World Health Organization: Toman's Tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring. 2nd edition. Geneva, Switzerland 2014. WHO/HTM/TB/2004.334 Verfügbar unter: <https://www.who.int/tb/publications/toman/en/>.
- 2 Robert Koch-Institut: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018. Berlin, Deutschland: 2019. Verfügbar unter: www.rki.de/tb-bericht
- 3 World Health Organization (WHO): The End TB Strategy. Geneva, Switzerland: 2015, WHO/HTM/TB/2015.19. Verfügbar unter: https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf
- 4 Hauer B, Brodhun B, Altmann D, Fiebig L, Loddenkemper R, Haas W: Tuberculosis in the elderly in Germany. *Eur Respir J*. 2011 Aug; 38 (2): 467–70. DOI: 10.1183/09031936.00199910
- 5 Karo B, Krause G, Hollo V, van der Werf MJ, Castell S, Hamouda O, Haas W: Impact of HIV infection on treatment outcome of tuberculosis in Europe. *AIDS*. 2016 Apr 24; 30 (7): 1089–1098. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001016
- 6 Kuehne A, Hauer B, Brodhun B, Haas W, Fiebig L: Find and treat or find and lose? Tuberculosis treatment outcomes among screened newly arrived asylum seekers in Germany 2002 to 2014. *Euro Surveill*. 2018 Mar; 23 (11). DOI: 10.2807/1560-7917
- 7 Bayer R, Wilkinson D, Bayer R: Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet* 1995; 345: 1545 – 1548
- 8 Karumbi J, Garner P: Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003343.pub4>
- 9 Sagbakken M, Frich JC, Bjune GA et al.: Ethical aspects of directly observed treatment for tuberculosis: a cross-cultural comparison. *BMC Med Ethics* 2013; 14: 25
- 10 Schaberg T et al.: S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, einschließlich Chemoprävention und -prophylaxe des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e. V. i. A. der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. *Pneumologie* 2017; 71: 325–397. Verfügbar unter: <https://www.dzk-tuberkulose.de/aerzte/empfehlungen/>
- 11 Arbeitskreis Tuberkulose im Fachausschuss Infektionsschutz des Berufsverbandes der Ärztinnen und Ärzte des ÖGD: Sicherung des Behandlungserfolg bei Tuberkulose. *Epid Bull* 2012; 11: 93–95
- 12 Belknap R, Weis S, Brookens A et al.: Feasibility of an ingestible sensor-based system for monitoring adherence to tuberculosis therapy. *PLoS One* 2013; 8: e53373
- 13 Mbuagbaw L, van der Kop ML, Lester RT et al. Mobile phone text messages for improving adherence to antiretroviral therapy (ART): an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* 2013; 3: e00395
- 14 Finitsis DJ, Pellowski JA, Johnson BT: Text message intervention designs to promote adherence to antiretroviral therapy (ART): a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS one* 2014; 9: e88166
- 15 Mohammed S, Glennerster R, Khan AJ: Impact of a Daily SMS Medication Reminder System on Tuberculosis Treatment Outcomes: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2016 Nov 1; 11 (11): e0162944

- 16 Liu X, Lewis JJ, Zhang H, et al.: Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. *PLoS Med* 2015; 12: e1001876
- 17 Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Caylà JA, Martinson NA, et al.: Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifampentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017 Nov 21; 167 (10): 689–697
- 18 Fang XH, Guan SY, Tang L, Tao FB, Zou Z, Wang JX: Effect of Short Message Service on Management of Pulmonary Tuberculosis Patients in Anhui Province, China: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Med Sci Monit*. 2017 May 23; 23: 2465–2469
- 19 Ngwatu BK, Nsengiyumva NP, Oxlade O, Mappin-Kasirer B, Nguyen NL, Jaramillo E, et al.: The impact of digital health technologies on tuberculosis treatment: a systematic review. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701596
- 20 Garfein RS, Doshi RP: Synchronous and asynchronous video observed therapy (VOT) for tuberculosis treatment adherence monitoring and support. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2019 Apr 1; 17: 100098
- 21 Subbaraman R, de Mondesert L, Musiimenta A, Pai M, Mayer KH, Thomas BE, Haberer J: Digital adherence technologies for the management of tuberculosis therapy: mapping the landscape and research priorities. *BMJ Glob Health*. 2018 Oct 11; 3 (5): e001018
- 22 Elizaga J, Friedland JS: Monitoring compliance with antituberculous treatment by detection of isoniazid in urine. *Lancet* 1997; 350: 1225–1226
- 23 Garfein R, Collins K, Munoz F et al.: Feasibility of tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy: a binational pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 1057–1064
- 24 van de Berg S, Jansen-Aaldring N, de Vries G, van den Hof S: Patient support for tuberculosis patients in low-incidence countries: A systematic review. *PLoS One*. 2018 Oct 10; 13 (10): e0205433
- 25 Centers for Disease Control and Prevention: Implementing an Electronic Directly Observed Therapy (eDOT) Program: A Toolkit for Tuberculosis (TB) Programs. 2017. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/tb/publications/pdf/TBeDOTToolkit.pdf>
- 26 Mgode GF, Bwana D, Opalla D, Soka J, Batra S, Kahwa A et al.: Test, treat, track: High TB treatment adherence by using eCompliance in Dar es Salaam, Tanzania. Conference poster at the 50th World Conference on Lung Health by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), October 30 to November 2, 2019 in Hyderabad, India
- 27 Agapitova N, Moreno CN: OpAsha – Improving Tuberculosis Treatment and Outcomes. The World Bank, 2017. Verfügbar unter: <https://elibrary.worldbank.org/doi/pdf/10.1596/27665>

Autorin

Dr. Lena Fiebig

APOPO | Sokoine University of Agriculture Morogoro, Tanzania | www.apopo.org

Die Autorin wirkt am laufenden Forschungsprojekt „Towards a Tuberculosis-free Dar es Salaam with T3: Test, Treat, Track“²⁶ mit, das finanziell von UKAID über den Human Development Innovation Fund in Tansania gefördert wird. In diesem Projekt wird die digitale Therapieadhärenz-Technologie „eCompliance“ der indischen Non-profit-Organisation Operation Asha²⁷ in Tansania pilotiert.

Korrespondenz: Lena.fiebig@apopo.org

Vorgeschlagene Zitierweise

Fiebig L: Bessere Tuberkulose-Behandlung dank digitaler Tools? Praktische Erfahrungen und offene Fragen.

Epid Bull 2020;11:17–21 | DOI 10.25646/6534

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.