

Standards der Europäischen Union für die Tuberkuloseversorgung – Aktualisierung von 2017

Das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) und die Europäische Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (European Respiratory Society – ERS) haben 21 auf Patienten zugeschnittene Standards entwickelt, um Ärzt/-innen und Mitarbeiter/-innen der öffentlichen Gesundheitsdienste bei ihrer Arbeit anzuleiten, um so eine optimale Diagnose, Behandlung und Prävention von Tuberkulose (TB) in Europa zu gewährleisten. Im Jahr 2017 wurden die Standards der Europäischen Union für die Tuberkuloseversorgung (ESTC) aktualisiert, indem die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse und internationalen Empfehlungen für die Diagnose, Behandlung und Prävention von TB aufgenommen wurden.

Höhere Standards für Fortschritte auf dem Weg zur Eliminierung der Tuberkulose in der Europäischen Union/dem europäischen Wirtschaftsraum (EU/EWR) erforderlich

Warum gibt es an die EU angepasste Standards?

Die internationalen Standards für die Tuberkuloseversorgung (ISTC) wurden erstmals im Jahr 2006 veröffentlicht und 2009 und 2014 aktualisiert. Die ISTC beschreiben ein weithin anerkanntes Niveau der Tuberkuloseversorgung. Allerdings konzentrieren sie sich auf Regionen mit hoher Krankheitslast und niedrigem Einkommen.

In der EU/im EWR sind der epidemiologische Kontext und die Verfügbarkeit finanzieller Mittel anders:

- Die Krankheitslast ist niedrig/mäßig, jedoch heterogen
- Es gibt eine lange Tradition im Bereich der Prävention und Behandlung von TB
- Ressourcen sind verfügbar
- Es besteht die Notwendigkeit, die optimale Nutzung dieser Ressourcen zu gewährleisten
- TB-Versorgung ist in das Gesundheitssystem integriert
- Jeder Patient hat das Recht auf die bestmögliche Versorgung

Bei den ESTC handelt es sich um auf die Patienten zugeschnittene Standards für Ärzte und Mitarbeiter der öffentlichen Gesundheitsdienste

Wie wurden die ESTC ausgearbeitet und aktualisiert?

In diesem Gemeinschaftsprojekt übernahm die ERS die Führung bei der Entwicklung und Aktualisierung der auf die Klinik bezogenen Standards und das ECDC entwickelte und aktualisierte die auf die öffentliche Gesundheit bezogenen Standards. Die Entwicklung und Aktualisierung wurde von einer Arbeitsgruppe internationaler Experten, die verschiedene Fachbereiche repräsentierten, sowie von Organisationen und TB-Patienten-Vertretern geleitet. Die Evidenz wurde unter Berücksichtigung der veröffentlichten, internationalen Richtlinien überprüft. Ein Redaktionsausschuss erstellte ein Entwurfspapier, das dann von der Arbeitsgruppe geprüft und angenommen wurde. Die ESTC wurden ausgearbeitet und aktualisiert, um die ISTC und andere bestehende Empfehlungen zu ergänzen.

Eine benutzerfreundliche Ressource zur Gewährleistung einer optimalen Diagnose, Behandlung und Prävention von TB

Begründung für die ESTC

Die Standards der Europäischen Union für die Tuberkuloseversorgung (ESTC) haben das Ziel, aktuelle Lücken beim Tuberkulose-Fallmanagement in der EU/im EWR zu überbrücken.

Ziel der ESTC ist es, Fachleuten der öffentlichen Gesundheitsdienste, Ärzten und Mitarbeitern in Gesundheitsprogrammen eine strukturierte Zusammenstellung evidenzbasierter Standards bereitzustellen, in denen die minimalen Anforderungen für die Gewährleistung einer optimalen Versorgung, Prävention und Behandlung von TB beschrieben sind.

Weiterführende Informationen

Das ECDC ist eine Agentur der EU, deren Auftrag es ist, Gefahren für die öffentliche Gesundheit durch Infektionskrankheiten zu erkennen, zu beurteilen und zu kommunizieren. Es unterstützt die Arbeit der öffentlichen Gesundheitsbehörden in den Mitgliedstaaten der EU/des EWR.

www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis

Die ERS ist die führende berufsständische Organisation in ihrem Bereich in Europa. Sie zählt mehr als 30 000 Mitglieder in über 160 Ländern. Die ERS strebt danach, die Leiden aufgrund von Atemwegserkrankungen zu lindern und die Lungengesundheit durch Forschung, Wissensaustausch und medizinische und öffentliche Bildung zu fördern.

www.ersnet.org

Die vollständig aktualisierten ESTC wurden im Mai 2018 im European Respiratory Journal (ERJ) veröffentlicht (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017)

Standards für die Tuberkulosediagnose

Standard 1

Alle Personen mit, Zeichen, Symptomen, einer Vorgeschichte oder Risikofaktoren, die mit Tuberkulose vereinbar sind, sollten auf pulmonale und/oder extrapulmonale Tuberkulose untersucht werden.

Standard 2

Alle Patienten (Erwachsene, Jugendliche und Kinder, die Sputum produzieren können), bei denen der Verdacht auf pulmonale Tuberkulose besteht, sollten mindestens zwei Sputumproben zur mikroskopischen Untersuchung abgeben. Außerdem sollte eine Probe für einen Schnelltest zum Nachweis von Tuberkulose und zur Feststellung einer Arzneimittelresistenz mithilfe eines international empfohlenen molekularbiologischen (Schnell-)Tests abgegeben werden. Die Probe sollte für eine Flüssigkultur und im Falle eines positiven Ergebnisses für eine kulturbasierte Resistenztestung gegen Arzneimittel in ein qualitätsgesichertes Labor eingeschickt werden. Wenn möglich, sollte mindestens eine Probe früh morgens entnommen werden. Eine Thorax-Röntgenuntersuchung kann ebenfalls genutzt werden.

Standard 3

Von allen Patienten (Erwachsene, Jugendliche und Kinder) mit Verdacht auf extrapulmonale Tuberkulose sollten entsprechende Proben von den in Verdacht stehenden Lokalisationen, zur mikrobiologischen Untersuchung (Mikroskopie, molekularbiologische Schnelltests, Kultur, Identifikation der Spezies, Resistenztestung gegen Arzneimittel mit molekularbiologischen Schnelltests und kulturbasierten Verfahren) sowie zur histopathologischen Untersuchung in qualitätsgesicherten Laboren entnommen werden.

Standard 4

Von allen Personen mit tuberkulosesuspekten Befunden in der Thorax-Röntgenuntersuchung sollten Sputumproben für eine mikroskopische Untersuchung, molekularbiologische Schnelltests, eine Kultur und eine Resistenztestung gegen Arzneimittel mit molekularbiologischen Schnelltests und kulturbasierten Verfahren an ein qualitätsgesichertes Labor geschickt werden.

Standard 5

Die Diagnose einer kulturnegativen pulmonalen Tuberkulose sollte auf folgenden Kriterien beruhen: alle bakteriologischen Tests sind negativ (einschließlich einer direkten Untersuchung von Sputumausstrichen, Kulturen und molekularbiologischen Schnelltests), die Befunde der Thorax-Röntgenuntersuchung sind mit Tuberkulose kompatibel und ein Ansprechen auf eine probatorische Behandlung mit einem Breitbandantibiotikum - bleibt aus (Hinweis: da Fluorchinolone gegen den *M. tuberculosis*-Komplex wirksam sind und zu einer vorübergehenden Besserung bei Personen mit Tuberkulose führen können, sollte ihre Anwendung vermieden werden). Bei Personen mit schwerer Erkrankung oder bekannter oder vermuteter Infektion mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV) oder mit anderweitiger Immunsuppression sollte die Diagnostik beschleunigt werden und, wenn die klinischen Befunde auf Tuberkulose hindeuten, eine Behandlung gegen Tuberkulose eingeleitet werden.

EU-spezifische Anforderungen

Um eine qualitativ hochwertige Diagnose von sowohl pulmonaler als auch extrapulmonaler Tuberkulose sicherzustellen, müssen geeignete Proben für die bakteriologische Untersuchung gewonnen werden. Sputum-Induktion, Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage, Magenspülung, Biopsie oder Feinnadelaspiration sollten, wenn angemessen, angewendet werden [1]. Die Proben sollten unter Verwendung verfügbarer diagnostischer Testverfahren [2] bearbeitet werden und durch bildgebende Verfahren (Radiologie, Ultraschall, Computertomografie, Magnetresonanztomografie, Positronen-Emissions-Tomografie) und andere erforderliche Untersuchungen, die gemäß den evidenzbasierten Richtlinien durchgeführt werden, ergänzt werden [2-4].

Von der WHO empfohlene molekularbiologische Schnelltests [5], Kulturen und Resistenztestungen gegen Arzneimittel sollten bei allen Proben von Patienten mit Verdacht auf pulmonale und extrapulmonale Tuberkulose durchgeführt werden, einschließlich der Proben, die während Operationen oder bei anderen invasiven Verfahren für histologische Untersuchungen entnommen wurden. Chirurgen sollten daher angewiesen werden, Gewebeprobe sowohl in isotonischer Kochsalzlösung für mikrobiologische und molekularbiologische Untersuchungen als auch in Formalin für histopathologische Untersuchungen aufzubewahren.

Standard 6

Bei allen Kindern mit Verdacht auf intrathorakale Tuberkulose (d. h. pulmonale, pleurale und mediastinale oder hiläre Lymphknotentuberkulose) sollte eine bakteriologische Bestätigung mithilfe der Untersuchung der entsprechenden biologischen Proben (durch expektoriertes oder induziertes Sputum, Bronchialsekret, Pleuraflüssigkeit, Magenspülung oder ultraschallgestützte endoskopische Biopsie) durch Ausstrichmikroskopie, molekularbiologische Schnelltests, Identifikation der Spezies und Resistenztestung gegen Arzneimittel mit kulturbasierten Verfahren in einem qualitätsgesicherten Labor angestrebt werden [3, 5-9]. Im Falle negativer bakteriologischer Ergebnisse sollte eine Tuberkulosediagnose auf tuberkulosespezifischen Auffälligkeiten in der Thorax-Röntgenuntersuchung oder anderen bildgebenden Verfahren, einer Exposition gegenüber einem infektiösen Indexfall, Evidenz einer Tuberkuloseinfektion (positiver Tuberkulin-Hauttest und/oder ein positiver Interferon-Gamma-Release-Assay [IGRA]) [5, 10-13] und/oder klinischen Befunden, die auf Tuberkulose hinweisen, beruhen [3]. Bei Kindern mit Verdacht auf extrapulmonale Tuberkulose sollten entsprechende Proben von den entsprechenden Lokalisationen für eine Mikroskopie, die empfohlenen molekularbiologischen Schnelltests, die Identifikation der Spezies und Resistenztestungen gegen Arzneimittel mit kulturbasierten Verfahren sowie zur histopathologischen Untersuchung entnommen werden [5, 14, 15].

Standards für die Tuberkulosebehandlung

Standard 7

Jeder Arzt, der einen Patienten mit Tuberkulose behandelt, übernimmt eine wichtige Verantwortung für die öffentliche Gesundheit, um eine weitere Übertragung der Infektion und die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen zu verhindern. Um dieser Verantwortung gerecht zu werden, muss der Arzt in Kooperation mit den Behörden des öffentlichen Gesundheitsdienstes Folgendes leisten: 1) ein wirksames Regime verschreiben (geleitet durch die Ergebnisse der genotypischen und/oder phänotypischen Resistenztestung), 2) Umgebungsuntersuchungen (Kontaktpersonennachverfolgung) vornehmen, 3) die Therapieadhärenz des Patienten beurteilen und fördern, indem ein auf den Patienten zugeschnittener Ansatz in Zusammenarbeit mit den Familienmitgliedern, des sozialen Umfeldes und/oder den Gesundheitsdienstleistern der Gemeinde sowie Organisationen der Zivilgesellschaft angewendet wird, und 4) die Behandlungsergebnisse überwachen [2, 16, 17].

Standard 8

Alle Patienten (einschließlich jener mit HIV-Koinfektion), die zuvor nicht behandelt wurden und keine Arzneimittelresistenz aufweisen (beurteilt anhand entsprechender Tests), sollten eine international anerkannte Standardtherapie mit Arzneimitteln von bekannter Bioverfügbarkeit erhalten. Die Initialphase sollte eine 2-monatige Behandlung mit Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamid (Z) und Ethambutol (E) umfassen. Die Kontinuitätsphase sollte die Gabe von Isoniazid und Rifampicin über einen Zeitraum von 4 Monaten beinhalten (2HRZE/4HR). Die angewendeten Dosierungen der Arzneimittel gegen Tuberkulose sollten internationalen Empfehlungen entsprechen. Fixdosiskombinationen aus zwei (Isoniazid und Rifampicin), drei (Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid) und vier (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol) Arzneimitteln können eine praktischere Darreichungsform für die Gabe der Arzneimittel darstellen.

Standard 9

Ein auf den Patienten zugeschnittener Behandlungsansatz sollte für alle Patienten entwickelt werden, sich an den Bedürfnissen des Patienten orientieren sowie auf gegenseitigem Respekt zwischen Patient und Gesundheitsdienstleister beruhen.

Standard 10

Das Therapieansprechen sollte bei Patienten mit pulmonaler Tuberkulose im Verlauf durch eine Ausstrichmikroskopie und -kultur mindestens zum Zeitpunkt des Abschlusses der Initialphase der Behandlung (zwei Monate für arzneimittelsensible Tuberkulose) kontrolliert werden. Wenn der Sputumausstrich und/oder die Kultur bei Abschluss der Initialphase positiv sind, sollten umgehend molekularbiologische Tests zur Arzneimittelresistenz sowie weitere Resistenztestungen durchgeführt werden. Bei Patienten mit extrapulmonaler Tuberkulose und bei Kindern, die kein Sputum produzieren können, wird das klinische Ansprechen auf die Behandlung befundbasiert (Gewicht, Entzündungsmarker und Wiederholung bildgebender Verfahren) objektiv beurteilt.

EU-spezifische Anforderungen

Die Überwachung der Behandlung sollte gemäß internationalen Richtlinien erfolgen [2, 3, 6-8, 18-20]. In der EU verfügen die Länder über Ressourcen, um die Behandlung monatlich zu überwachen. Bei Fällen von multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) sollte diese monatliche Überwachung auf Grundlage von Sputumausstrichen und Kulturen erfolgen [21, 22].

Standard 11

Die Wahrscheinlichkeit einer Arzneimittelresistenz sollte unter Berücksichtigung der Vorgeschichte einer vorangegangenen TB-Behandlung, der Exposition gegenüber einem möglichen infektiösen Indexfall mit arzneimittelresistenter Tuberkulose und der Prävalenz von Arzneimittelresistenz in der Bevölkerungsgruppe beurteilt werden, insbesondere bei Patienten, bei denen keine bakteriologische Bestätigung vorliegt oder bei denen eine Resistenztestung nicht durchgeführt werden kann. Schnelltests (Tests zum Nachweis der genotypischen Resistenz gegen Rifampicin und Isoniazid und der genotypischen/phänotypischen Resistenz gegen die Nicht-Standardtherapie für Patienten mit Rifampicinresistenz oder MDR-TB) sollten bei allen Patienten, wie in den Standards 2 bis 4 und 8 definiert, durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte für alle Tuberkulosepatienten umgehend eine Patientenberatung und -schulung begonnen werden, um das Potenzial einer Übertragung zu minimieren. Angemessene Maßnahmen für eine Infektionskontrolle sollten wie im ESTC-Standard 20 (öffentliche Gesundheit) empfohlen Anwendung finden.

Standard 12

Patienten mit Tuberkulose oder mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Tuberkulose, die von arzneimittelresistenten (insbesondere rifampicinresistenten/multiresistenten/extrem arzneimittelresistenten [XDR]) Organismen verursacht wurde, sollten mit individualisierten Regimen, die Medikamente der Nicht-Standardtherapie gegen Tuberkulose beinhalten, behandelt werden. Das gewählte Regime sollte auf den bestätigten Resistenzmustern beruhen. Empirische Regimes können eine weitere Resistenz hervorrufen und werden nicht empfohlen, außer bei kulturnegativer Tuberkulose.

Je nach Resistenzmuster sollte die Behandlung mit mindestens fünf wirksamen Arzneimitteln gegen Tuberkulose über einen Zeitraum von mindestens 20 Monaten erfolgen [5]. Wenn der Patient die Auswahlkriterien für das kürzere Standard-MDR-TB-Regime (9 bis 11 Monate) erfüllt, kann dieses angewendet werden.

EU-spezifische Anforderungen

Da die Behandlung von MDR-/XDR-TB oftmals eine letzte Chance ist, die Heilung und das Überleben eines Patienten sicherzustellen, sind sämtliche auf den Patienten zugeschnittene Maßnahmen, einschließlich Beratung, Beobachtung und Unterstützung der Behandlung, sowie psychosoziale Unterstützung erforderlich, um die Therapietreue zu sichern [5, 23-25]. Dies ist insbesondere angesichts der Tatsache wichtig, dass diese Patienten oft sozial und finanziell benachteiligten Gruppen angehören.

Für die Behandlung von MDR-TB sollte kein Arzneimittel verabreicht werden, gegen das der Patient eine dokumentierte Resistenz (entweder durch molekularbiologische oder phänotypische Resistenztestung) aufweist. Daher sollte eine zweite Resistenztestung durchgeführt werden, um das Resistenzmuster gegenüber Arzneimitteln zu bestätigen und die korrekte Behandlung zu leiten.

In der EU/im EWR wird die Resistenztestung gegenüber Ethambutol als zuverlässig erachtet, wenn sie in qualitätsgesicherten Laboren durchgeführt wird [26]. Die Testung von Pyrazinamid könnte anhand eines

genotypischen (Nachweis von *pncA*-Mutationen) oder phänotypischen Tests (d. h. kulturbasierte automatisierte [Flüssig-]Methoden) erfolgen.

Das individualisierte Regime sollte während der Intensivphase mindestens fünf gegen Tuberkulose wirksame Arzneimittel beinhalten, einschließlich Pyrazinamid, und vier Kernmedikamente der Nicht-Standardtherapie gegen Tuberkulose. Die Arzneimittel sollten wie folgt ausgewählt werden: eines aus der Gruppe A, eines aus der Gruppe B und mindestens zwei aus der Gruppe C (Tabelle). Wenn die Mindestanzahl von fünf wirksamen Arzneimitteln gegen Tuberkulose nicht aus Arzneimitteln der Gruppe A bis C zusammengestellt werden kann, können ein Wirkstoff aus der Gruppe D2 und andere Wirkstoffe aus der Gruppe D3 hinzugefügt werden, um auf eine Gesamtzahl von fünf zu kommen. Wenn Pyrazinamid nicht angewendet werden kann (z. B. aufgrund einer Resistenz oder Toxizität) kann ein zusätzlicher Wirkstoff aus der Gruppe C oder D hinzugefügt werden, um das Regime zu stärken. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt 20 bis 24 Monate, wobei die empfohlene Intensivphase 8 Monate beträgt [5].

Bei Patienten mit rifampicinresistenter Tuberkulose oder MDR-TB, die zuvor nicht mit Medikamenten der Nicht-Standardtherapie behandelt wurden und bei denen eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und injizierbaren Medikamenten der Nicht-Standardtherapie ausgeschlossen wurde oder als hochgradig unwahrscheinlich erachtet wird, kann anstatt des konventionellen individualisierten Regimes eine kürzere Dauer der Behandlung gegen die MDR-TB von 9 bis 11 Monaten, wie von der WHO empfohlen, angewendet werden [5, 25, 27].

Bei Patienten mit XDR-TB oder Erkrankungen durch Bakterienstämme, die gegenüber Fluorchinolonen oder injizierbaren Medikamenten der Nicht-Standardtherapie resistent sind, ist die Behandlung mit neuen Arzneimitteln, einschließlich Bedaquilin und Delamanid zusammen mit für einen anderen Zweck wiederverwendete Arzneimitteln wie Linezolid und Clofazamin sowie mit Medikamenten der Nicht-Standardtherapie, gegen die der *M. tuberculosis*-Stamm wahrscheinlich empfindlich ist, erforderlich [28, 29]. Bei Patienten mit schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen gegenüber Fluorchinolonen oder injizierbaren Medikamenten der Nicht-Standardtherapie können ebenfalls neue und für einen anderen Zweck wiederverwendete Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Verschreibung von Arzneimitteln der Nicht-Standardtherapie sollten gemäß den internationalen Empfehlungen mit dem Ziel der Begrenzung eines möglichen Verlusts eines wirksamen Arzneimittels aufgrund solcher Nebenwirkungen behandelt werden [2].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie die Entscheidung, ein Nicht-Standardregime zu beginnen, zu verändern oder zu unterbrechen, sollten von einer Expertengruppe (z. B. „TB Konsilium“ oder Ähnliches) und nicht von einzelnen Ärzten übernommen werden, um Fehler zu minimieren und die Verantwortung aufzuteilen sowie Erfahrungen und Expertise auszutauschen [28, 30, 31]. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Entwicklung einer weiteren Arzneimittelresistenz zu verhindern.

Die WHO schlägt in ausgewählten Fällen mit pulmonaler Tuberkulose vor, zusätzlich zur medikamentösen Behandlung einen operativen Eingriff vorzunehmen, z. B. bei jenen mit auf einen Lappen beschränkten, großen Hohlräumen [23]. Weitere Forschung in diese Richtung ist erforderlich.

Die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation für Arzneimittel gegen Tuberkulose [23]

Gruppe	Arzneimittel	Abkürzung	
A. Fluorchinolone	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	Lfx Mfx Gfx	
B. Injizierbare Medikamente der Nicht-Standardtherapie	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin)	Am Cm Km (S)	
C. Andere Kernmedikamente der Nicht-Standardtherapie	Ethionamid/Prothionamid Cycloserin/Terizidon Linezolid Clofazimin	Eto/Pto Cs/Trd Lzd Cfz	
D. Zusätzliche Medikamente (nicht Teil des MDR-TB-Hauptregimes)	D1	Pyrazinamid Ethambutol Hochdosiertes Isoniazid	Z E H (hochdosiert)
	D2	Bedaquilin Delamanid	Bdq Dlm
	D3	p-Aminosalicylsäure Imipenem-Cilastatin Meropenem Amoxicillin-Clavulansäure (Thioacetazon)	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)

Standard 13

Für alle Patienten sollte eine schriftliche oder elektronische Aufzeichnung aller verabreichten Arzneimittel, der Behandlungsüberwachung (einschließlich des bakteriologischen Ansprechens), der Nebenwirkungen und des Behandlungsergebnisses erfolgen.

EU-spezifische Anforderungen

Beim ersten Kontakt mit den einzelnen Patienten sollte die vollständige klinische und soziale Vorgeschichte im Hinblick auf Tuberkulose erfasst und in der Krankenakte dokumentiert werden. Dies sollte die verfügbaren Informationen in Bezug auf eine vorherige Diagnose, die Behandlung (Regime, Dosierungen, Dauer, Veränderungen des Regimes usw.) und die Therapietreue sowie vollständige Informationen zu bakteriologischen Befunden bei der Diagnose und bei Verlaufskontrollen (Sputumausstrich, Kultur und Identifikation der Spezies, Resistenztestung für die Standard- und die Nicht-Standardtherapie) umfassen. Diese Informationen sollten in der dem Patienten ausgehändigten Dokumentation (Entlassungsbrief, Überweisungsformular oder äquivalentes Dokument) enthalten sein, um die Fortsetzung der Versorgung zu erleichtern, wenn der Patient in eine andere Abteilung wechselt/überwiesen wird [32, 33].

Standards zur Behandlung von HIV-Infektionen und Begleiterkrankungen

Standard 14

Es sollte eine HIV-Beratung durchgeführt werden und allen Patienten mit bekannter oder vermuteter Tuberkulose zu einem HIV-Test geraten werden. Der Test ist als Teil der routinemäßigen Versorgung aller Patienten in Gegenden mit hoher HIV-Infektionsprävalenz in der Allgemeinbevölkerung oder bei Patienten aus Hochrisiko-Populationen oder Patienten mit Symptomen und/oder bei Vorliegen von im Zusammenhang mit HIV stehenden Erkrankungen von besonderer Wichtigkeit. Aufgrund der engen Wechselwirkung zwischen Tuberkulose und einer HIV-Infektion werden integrierte Ansätze zur Prävention und Behandlung beider Infektionen empfohlen [34].

Standard 15

Alle Patienten mit Tuberkulose und HIV-Infektion sollten sorgfältig evaluiert werden: eine antiretrovirale Therapie wird bei allen HIV-positiven Tuberkulosepatienten empfohlen. Die Tuberkulosebehandlung sollte unverzüglich begonnen und die antiretrovirale Therapie so schnell wie möglich verordnet werden.

Standard 16

Personen mit HIV-Koinfektion, die nach sorgfältiger Beurteilung einen positiven Test (TST und/oder IGRAs) auf eine latente Infektion mit *M. tuberculosis*, aber keine aktive Tuberkulose aufweisen, sollte eine Präventivbehandlung angeboten werden.

EU-spezifische Anforderungen

Da bekannt ist, dass eine HIV-Koinfektion die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer aktiven Tuberkulose nach einer Infektion erhöht, sollten HIV-seropositive Personen, die in Kontakt mit einem Indexfall mit einem MDR-TB-Stamm gekommen sind, zunächst einer individuellen Risikobewertung unterzogen werden. Regelmäßige klinische Überwachungen und Nachbeobachtungen sollten für jene mit Evidenz einer latenten Infektion stattfinden [35].

Bei der Präventivbehandlung sollte das Arzneimittelresistenzmuster des Indexfalls, die CD4-Zellzahl und die Anwendung einer antiretroviralen Behandlung berücksichtigt werden. Die Präventivbehandlung sollte 6 Monate Isoniazid oder 9 Monate Isoniazid oder ein 3-monatiges Regime wöchentlichen Rifapentins plus Isoniazid oder 3-4 Monate Isoniazid plus Rifampicin oder 3-4 Monate Monotherapie mit Rifampicin umfassen [36, 37]. Rifampicin- und rifapentinhaltige Regimes sollten bei Personen mit HIV, die eine antiretrovirale Behandlung erhalten, aufgrund potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen mit Vorsicht verschrieben werden [36, 38].

Standard 17

Alle Gesundheitsdienstleister sollten eine sorgfältige Beurteilung von Erkrankungen, die das Ansprechen auf die Tuberkulosebehandlung oder deren Ergebnis beeinträchtigen könnten, vornehmen. Sobald der individuelle Behandlungsplan erstellt ist, sollte der Dienstleister zusätzliche Maßnahmen identifizieren, die ein optimales Ergebnis des einzelnen Patienten unterstützen würden, und diese Maßnahmen in den individuellen Versorgungsplan aufnehmen. Dieser Plan sollte eine Beurteilung und Überweisung zur Behandlung anderer Krankheiten mit besonderem Augenmerk auf jene beinhalten, die bekanntermaßen das Behandlungsergebnis beeinträchtigen, wie etwa HIV, Diabetes mellitus, Drogen- und Alkoholgebrauch, Rauchen und andere, psychosoziale Probleme [39]. Falls erforderlich sollten Gesundheitsvorsorgeleistungen, wie etwa Schwangerschaftsvorsorge oder -nachsorge, erbracht werden.

EU-spezifische Anforderungen

Es sollte eine Umsetzung sowohl der Aktivitäten der WHO-Interimsrichtlinie für gemeinsame TB-/HIV-Aktivitäten wie auch der hier beschriebenen Standards erfolgen [34].

Standards für die öffentliche Gesundheit und Tuberkuloseprävention

Standard 18

Alle Gesundheitsdienstleister für Patienten mit Tuberkulose sollten sicherstellen, dass Personen, die engen Kontakt zu Patienten mit aktiver und infektiöser Tuberkulose hatten, gemäß den internationalen Empfehlungen untersucht und behandelt werden. Enger Kontakt beinhaltet Mitglieder des Haushaltes oder der Familie und Einzelpersonen mit intensivem oder längerem Kontakt an Orten mit Menschenansammlungen, wie etwa Gefängnissen, Obdachlosenheimen oder Flüchtlingsunterkünften, und in Gebäuden wie Schulen oder Büros.

Das Risiko einer Tuberkuloseübertragung hängt von der Konzentration der Tuberkuloseerreger in der Luft, dem Luftstrom, der Dauer des Kontakts und der Suszeptibilität des Kontakts für eine Infektion ab. Die Bestimmung von Prioritäten für die Umgebungsuntersuchungen (Kontaktpersonennachverfolgung) beruht auf der Wahrscheinlichkeit, dass ein Kontakt: 1) nicht mit Tuberkulose diagnostiziert wurde und somit eine unbehandelte Tuberkulose vorliegt; 2) ein hohes Risiko hat, vom Indexfall infiziert worden zu sein; 3) ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Tuberkulose hat, wenn er infiziert ist; 4) ein Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf hat, wenn er eine Tuberkulose entwickelt.

EU-spezifische Anforderungen

Die Determinanten der Übertragung von Tuberkulose und die Suszeptibilität der Kontaktpersonen sollten sorgfältig berücksichtigt werden, wenn beurteilt wird, ob eine Übertragung wahrscheinlich stattgefunden hat und der Bedarf für die Durchführung einer Umgebungsuntersuchung besteht [40].

Enge Kontakte von MDR- und XDR-TB-Patienten sollten gemäß den nationalen Richtlinien im Hinblick auf eine latente Tuberkuloseinfektion (LTBI) und Tuberkulose getestet werden. Kontakte, bei denen eine Tuberkulose ausgeschlossen und eine LTBI diagnostiziert wurde, sollten sich einer individuellen Risikobewertung unterziehen,

um Folgendes bestimmen zu lassen: 1) das Risiko des Kontakts für eine Progression zu einer Tuberkulose, 2) das Resistenzmuster des Indexfalls und 3) das Risiko des Kontakts für behandlungsbedingte Nebenwirkungen [36, 38]. Ungeachtet der Empfehlung in Bezug auf die LTBI-Behandlung sollten diese Kontaktpersonen eine sorgfältige klinische Beobachtung, Informationen und eine Gesundheitsberatung durch Gesundheitspersonal mit Erfahrung in der Behandlung von LTBI und Tuberkulose erhalten [35, 41].

Die Einbeziehung lokaler Organisationen (einschließlich lokaler Mitarbeiter im Gesundheitswesen, nicht-klinischer Fachleute und des sozialen Umfeldes) ist ratsam, wenn eine Umgebungsuntersuchung in einer gefährdeten und schwer zu erreichenden Bevölkerungsgruppe durchgeführt wird. Dieser Ansatz kann zu einer erfolgreichen Identifikation potenzieller Kontakte beitragen [42, 43].

Ärzte und Manager nationaler Programme müssen mit den entsprechenden Gesundheitsbehörden des Gast- und/oder Heimatlandes von Tuberkulosepatienten interagieren, die Migrantengruppen oder mobilen Bevölkerungsgruppen angehören, um eine Fortsetzung der Versorgung und die erforderlichen Kontaktpersonennachverfolgungen/Umgebungsuntersuchungen sicherzustellen [44].

Standard 19

Kontakte eines Patienten mit infektiöser Tuberkulose, Personen mit HIV-Infektion, Patienten, die Behandlung mit einem Anti-Tumornekrosefaktor (Anti-TNF-Behandlung) beginnen, Dialysepatienten, Patienten, die sich auf eine Organ- oder hämatologische Transplantation vorbereiten, und Patienten mit Silikose sollten auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet werden. Wenn eine latente Tuberkuloseinfektion festgestellt wird, sollten sie sorgfältig im Hinblick auf das Vorliegen einer aktiven Tuberkulose beurteilt werden. Wenn eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen ist, sollte eine präventive Behandlung unter Anwendung eines von der WHO empfohlenen Regimes angeboten werden.

EU-spezifische Anforderungen

Ärzte sollten bei den notwendigen Ermittlungen im Rahmen der Umgebungsuntersuchung (die gemäß den nationalen und internationalen Empfehlungen in sich erweiternden Kreisen durchgeführt wird) mit den Gesundheitsbehörden zusammenarbeiten, wenn ein infektiöser Indexfall diagnostiziert und gemeldet wird [40, 41, 45, 46]. In ähnlicher Weise sollten eine Suche nach der Quelle und eine Kontaktpersonennachverfolgung erfolgen, wenn bei einem Kind Tuberkulose (jede Lokalisation) festgestellt wird, jedoch keine Quelle identifiziert wurde [41, 47].

Personen, die sich einer Anti-TNF- α -Behandlung unterziehen, sollten als Hochrisikokontakte betrachtet werden. Gemäß ESTC Nummer 16 sollte bei Personen mit HIV-Infektion oder Begleiterkrankungen umgehend eine Behandlung einer latenten Infektion eingeleitet werden, wenn die Tuberkuloseinfektion mittels TST und/oder IGRAs festgestellt wurde und eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen wurde [10, 36, 38, 40, 48, 49].

Standard 20

Jede Gesundheitseinrichtung, die Personen mit bekannter oder vermuteter infektiöser Tuberkulose versorgt, sollte einen geeigneten Hygieneplan für Tuberkulose entwickeln und umsetzen.

EU-spezifische Anforderungen

Eine ambulante Versorgung, unterstützt durch Infektionskontrollmaßnahmen zu Hause, sollte für Patienten verfügbar sein, die eine Behandlung zu Hause bevorzugen [5, 24].

Wenn eine Einweisung in ein Krankenhaus erforderlich ist, sollten die Ärzte sicherstellen, dass alle neu eingewiesenen Patienten mit Verdacht auf eine infektiöse Tuberkulose isoliert werden, bis die Diagnose bestätigt oder ausgeschlossen wird [2].

Um eine Übertragung der Tuberkuloseerreger auf andere Patienten, Personal und/oder Besucher zu verhindern, sollten mikroskopisch positive Patienten mit Lungentuberkulose idealerweise in angemessenen Räumlichkeiten isoliert werden, bis sie eine bakteriologische Konversion (negative Sputummikroskopie) erreichen. Die Isolation sollte in Räumen mit Unterdruck-Belüftung erfolgen.

Ein angemessener Hygieneplan, für den eine hierzu ernannte Person verantwortlich ist, sollte die folgenden vier Komponenten enthalten: Management, administrative Kontrollmaßnahmen, bauliche Kontrollmaßnahmen und persönliche Schutzmaßnahmen [5, 50]. Angemessene administrative Maßnahmen für die Tuberkuloseinfektionskontrolle sollte es in allen Gesundheitseinrichtungen geben. Das Gleiche gilt für angemessene Atemschutzmaßnahmen (einschließlich der Anwendung von Atemschutzmasken nach deren Dichtigkeitsprüfung für das Personal und die Anwendung eines chirurgischen Mund-Nasen-Schutzes für infektiöse Patienten). Eine angemessene Personalschulung in Infektionskontrolle und standardisierte Gesundheitsschulungen für Patienten in Bezug auf Hustenetikette, basierende auf validierten Maßnahmen, sollten ebenfalls in den Hygieneplan

aufgenommen werden. Hygieneausschüsse, die auch für die über die Luft übertragbare Krankheiten zuständig sind und sich u. a. aus Fachleuten für Infektionsschutz zusammensetzen, sollten ebenfalls implementiert werden [5, 50-52].

Standard 21

Alle Gesundheitsdienstleister müssen sowohl neue als auch erneut behandelte Fälle von Tuberkulose sowie die Behandlungsergebnisse gemäß den geltenden rechtlichen Anforderungen und Richtlinien an die örtlichen Gesundheitsämter melden.

EU-spezifische Anforderungen

Ärzte sollten in ihrer klinischen Abteilung in regelmäßigen zeitlichen Abständen (z. B. vierteljährlich) Bewertungen des Behandlungsergebnisses durchführen [18, 53]. Die Behandlungsergebnisse sollten gemäß den geltenden Anforderungen und Richtlinien den örtlichen Gesundheitsämtern gemeldet werden und gleichzeitig als Überwachungs- und Bewertungsinstrument zur Verbesserung der Qualität des Patientenmanagements verwendet werden. Informationen zum Behandlungsergebnis sollten auch regelmäßig vom Gesundheitsamt an die Gesundheitsdienstleister zurückgeschickt werden, um eine koordinierte Bewertung der Ergebnisse zu ermöglichen. Informationen zum abschließenden Behandlungsergebnis des Patienten sollten in der klinischen Abteilung, in der die Behandlung begonnen wurde, verfügbar sein, auch wenn der Patient inzwischen überwiesen wurde. Das Gesundheitspersonal, das für die Meldung des Behandlungsergebnisses an die Gesundheitsämter und die Durchführung der vierteljährlichen Bewertung der klinikeigenen Fälle zuständig ist, muss eine angemessene Schulung erhalten. Dieses Prinzip gilt auch für Tuberkulosepatienten, die sich über die EU-Grenzen hinweg bewegen [54-57].

Literaturverzeichnis

1. Schoch OD, Rieder P, Tueller C, Altpeter E, Zellweger JP, Rieder HL, et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(1):80-86.
2. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care. 3rd ed. The Hague: TB CARE; 2014.
3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):e1-e33.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.
5. World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.
6. Drobniewski FA, Hoffner S, Rusch-Gerdes S, Skenders G, Thomsen V. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. *Eur Respir J.* 2006;28(5):903-909.
7. World Health Organization Regional Office for Europe. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative core group members for the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union. Stockholm: ECDC; 2016.
9. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet.* 2016;387(10037):2486-2487.
10. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011;37(1):88-99.
11. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Gieh C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011;37(1):100-111.
12. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1751-1763.
13. Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff TH. Tuberculosis Biomarkers: From Diagnosis to Protection. *Infectious disease reports.* 2016;8(2):6568.
14. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, Del Castillo Barrientos H, Hurtado RM, Amanullah F, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(10):953-964.
15. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
16. World Health Organization. Report of a WHO consultation on strengthening the active engagement of civil society organizations in the global TB prevention, care and control efforts. Geneva: World Health Organization; 2010. Report No.: WHO/HTM/TB/2010.15.
17. Patients' Charter for Tuberculosis Care: World Care Council; 2006.
18. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: World Health Organization; 2013.
19. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):e147-e195.
20. Sotgiu G, Nahid P, Lodenkemper R, Abubakar I, Miravitlles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;48(4):963-971.
21. Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J.* 2011;38(3):516-528.
22. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. on behalf of the Collaborative Group for Analysis of Bacteriology Data in MDRTBT. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J.* 2016;48(4):1160-1170.
23. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016.
24. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.
25. Falzon D, Schunemann HJ, Harausz E, Gonzalez-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J.* 2017;49(3).
26. van der Werf MJ, Kodmon C, Dara M, Catchpole M. Shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis should also be applicable in Europe. *Eur Respir J.* 2017;49(6).
27. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J.* 2017;50(1).
28. Esposito S, D'Ambrosio L, Tadolini M, Schaaf HS, Caminero Luna J, Marais B, et al. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. *Eur Respir J.* 2014;44(3):811-815.
29. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2017;49(5).
30. Blasi F, Dara M, van der Werf MJ, Migliori GB. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. *Eur Respir J.* 2013;41(3):491-494.
31. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J.* 2016;48(3):938-943.
32. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014;44(1):23-63.
33. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J.* 2005;25(5):928-936.

34. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDRTB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012.
36. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.
37. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):248-255.
38. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563-1576.
39. Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, Migliori GB, Uplekar M, Blanc L, et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1269-1282.
40. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J.* 2010;36(4):925-949.
41. Luzzati R, Migliori G, Zignol M, Cirillo D, Maschi M, Tominz R, et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: an out-patient outbreak from a smear positive health care worker. *Eur Respir J.* 2017;In press.
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC; 2016.
43. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis (NG33). London: NICE; 2016.
44. Dara M, de Colombani P, Petrova-Benedict R, Centis R, Zellweger JP, Sandgren A, et al. Wolfheze Transborder Migration Task F. Minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European region: a Wolfheze consensus statement. *Eur Respir J.* 2012;40(5):1081-1090.
45. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. *Eur Respir J.* 2011;37(3):690-711.
46. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(1):Cd000171.
47. European Centre for Disease Prevention and Control. Investigation and control of tuberculosis incidents affecting children in congregate settings. Stockholm: ECDC; 2013.
48. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. Tbnnet. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009;33(5):956-973.
49. Lange C, Rieder HL. Intention to test is intention to treat. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(1):3-4.
50. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health - care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009.
51. Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Bothamley G, Cirillo DM, De Lorenzo S, et al. TB and M/XDR-TB infection control in European TB reference centres: the Achilles' heel? *Eur Respir J.* 2011;38(5):1221-1223.
52. Matteelli A, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Tadolini M, Pontali E, et al. WHO strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(9):991-1002.
53. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(6):640-645.
54. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe: 2017. Stockholm: ECDC; 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.2900/2767>.
55. Mor Z, Migliori GB, Althomsons SP, Loddenkemper R, Trnka L, Iademarco MF. Comparison of tuberculosis surveillance systems in low-incidence industrialised countries. *Eur Respir J.* 2008;32(6):1616-1624.
56. Uplekar M, Atre S, Wells WA, Weil D, Lopez R, Migliori G, et al. Mandatory tuberculosis case notification in high tuberculosis-incidence countries: policy and practices. *Eur Respir J.* 2016(48):1571-1581.
57. Heldal E, Kuyvenhoven JV, Wares F, Migliori GB, Ditiu L, Fernandez de la Hoz K, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(8):878-888.