



BELGISCHE RICHTLIJNEN
VOOR DIAGNOSE EN MANAGEMENT VAN
TUBERCULOSE INFECTIE

2025

Dit is een vertaling van de Belgische richtlijnen, gepubliceerd in het Engels. De oorspronkelijke richtlijnen in het Engels zijn terug te vinden op de VRGT-website. Deze richtlijnen werden ontwikkeld door de volgende leden van de TBI-werkgroep van het Wetenschappelijk Comité van de Belgian Lung and Tuberculosis Association (BELTA), tevens het Wetenschappelijk Comité van de Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding (VRGT).

Prof. Steven Callens, voorzitter, infectioloog, UGent/UZGent
 Dr. (PhD) Laetitia Aerts, microbioloog, ULB
 Prof. Emmanuel André, microbioloog, KULeuven/UZ Leuven
 Dr. Wouter Arrazola de Oñate, medisch directeur, VRGT/BELTA
 Prof. Emmanuel Bottieau, infectioloog, Instituut Tropische Geneeskunde, Antwerpen
 Prof. Iris De Schutter, pediater-longarts, UZ Brussel
 Dr. Annie Drowart, longarts, CHU Brugmann
 Dr. Guido Groenen, coördinator, BELTA -TBnet
 Dr. (PhD) Vanessa Mathys, microbioloog, hoofd Nationaal Referentie Centrum voor Mycobacteriën, Sciensano
 Dr. Filip Moerman, infectioloog, CHR Citadelle Liège
 Dr. Françoise Mouchet, pediatrie, UMC St-Pieter/ULB
 Dr. Jean-Pierre Rézette, arbeidsgeneeskunde, CHU Charleroi
 Dr. Kinda Schepers, infectioloog, ULB
 Prof. Eva Van Braeckel, infectioloog, UGent/UZGent
 Prof. Jean-Paul Van Vooren, infectioloog, ULB
 Dr. Maryse Wanlin, directeur, FARES/BELTA
 Dr. Chloé Wyndham-Thomas, internist, Sciensano

De voornaamste wijziging in deze tweede editie van 2025 betreft hoofdstuk 4 “Behandeling van (latente) tuberculose-infectie”. Rifampicine wordt nu in België ook terugbetaald voor de preventieve behandeling, onder dezelfde voorwaarden als voor de behandeling van actieve tuberculose. Hierdoor zijn er meer behandelingsopties voor de preventieve behandeling van tuberculose

Met dank aan Prof. Steven Callens voor zijn wetenschappelijke beoordeling, Dr. Inge Muyle voor haar praktische inzichten en Drs. Koen Vanden Driessche en Oriane Stevart voor hun hulp inzake pediatrie vraagstukken.



Colofon

BELTA/FARES/VRGT, Juni 2025, Brussel, Belgium

Hoogstraat, ingang 290 – 807a – 1000 Brussel LTBI@fares.be (Frans)/TBI@vrgt.be (Nederlands)

Citeer als

BELTA / FARES / VRGT, *Belgian Guidelines on the Diagnosis and Management of Latent Tuberculosis Infection*, update 2025.

BELTA / FARES / VRGT, *Belgische Richtlijnen voor Diagnose en Management van Tuberculose Infectie (TBI) 2025*, oktober 2025.

Layout: Nathalie da Costa Maya, www.cdcsasbl.be

Cover: shutterstock / blau ananas

INHOUDSTAFEL

LIJST MET AFKORTINGEN	5
1. INTRODUCTIE	7
2. DE NOODZAAK OM TBI AAN TE PAKKEN	8
3. TBI-SCREENING	11
3.1. Wie moet er getest worden op latente tuberculose-infectie?	11
3.1.1. Risicofactoren voor TBI om te evolueren naar actieve tuberculose	11
3.1.2. Te testen groepen voor TBI	12
3.1.3. Testen/onderzoek bij kinderen	13
3.1.4. Testen in andere specifieke situaties	13
3.2. Welke testen zijn beschikbaar om te testen op TBI?	19
3.3. Hoe beslissen welke test te gebruiken?	20
3.3.1. Algemene benadering	20
3.3.2. TBI screening bij kinderen	22
3.3.3. TBI-screening tijdens zwangerschap	24
3.3.4. TBI-screening bij PLHIV	24
3.3.5. Samenvatting: THT of IGRA? Of allebei?	25
3.4. Hoe de THT- en IGRA-testresultaten te interpreteren?	26
3.4.1. Interpretatie van THT	26
3.4.2. Interpretatie van de IGRA	32
4. BEHANDELING VAN TUBERCULOSE INFECTIE	36
4.1. Wie moet behandeld worden voor TBI	36
4.1.1. Algemene houding	36
4.1.2. Aanpak in specifieke situaties	37
4.1.3. Preventieve behandeling bij contacten van MDR-TB	38
4.2. Behandelingsschema's voor TBI	39
4.2.1. Algemene aandachtspunten	39
4.2.2. Aanbevolen schema's voor tuberculose preventieve therapie (TPT) in België	40
4.2.3. Specifieke patiëntengroepen	41
4.3. Voor het starten van tuberculose preventieve therapie (TPT)	42
4.4. Follow-up tijdens behandeling	43
4.4.1. Routine monitoring	43
4.4.2. Therapietrouw verzekeren	44

4.5. Aanpak van neveneffecten	45
4.5.1. Isoniazide.....	45
4.5.2. Rifampicine	46
4.5.3. Levofloxacin	46
4.5.4. Geneesmiddelen interacties.....	47
4.6. Na het einde van de preventieve behandeling	47
BIJLAGEN	48
Bijlage 1. De tuberculinehuidtest (THT)	48
B1.1. Principe van de tuberculinehuidtest.....	48
B1.2. Uitvoering van de tuberculinehuidtest	48
B1.3. Allergische reacties en andere secundaire effecten van de tuberculinehuidtest	49
Bijlage 2. De IGRA-testen	50
B2.1. Principe van de IGRA-testen.....	50
B2.2. QFT®-Plus.....	50
B2.3. T-SPOT ®.TB.....	53
B2.4. Allergische reacties en secundaire effecten van IGRA-testen.....	54
REFERENTIES	55

LIJST MET AFKORTINGEN

AIDS	Acquired Immunodeficiency Virus
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BELTA	Belgian Lung and Tuberculosis Association
cART	Combinatie Antiretrovirale Therapie
CD4+	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers of Disease Control - USA
CFP-10	10 kDa Culture Filtrate Antigen (antigeen geproduceerd door <i>M. tuberculosis</i>)
CMI	Cell Mediated Immunity
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERS	European Respiratory Society
ESAT-6	6 kDa Early Secretory Antigenic Target (antigeen geproduceerd door <i>M. tuberculosis</i>)
FARES	Fonds des Affections Respiratoires
G6PD	Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
HGR	Hoge Gezondheidsraad België
HIV	Humaan Immunodeficiëntievirus
IFN-γ	Interferon Gamma
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
INH	Isoniazide
IU	International Unit
IUD	Intrauterine (contraceptive) Device
LTBI	Latent Tuberculosis Infection
M.	<i>Mycobacterium</i>
MDR	Multidrug-resistant
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTM	Niet-tuberculeuze Mycobacteriën

PBMC	Perifeer Bloed Mononucleaire Cellen
PLHIV	People Living with HIV
PPD	Purified Proteïne Derivaat
PZA	Pyrazinamide
QFT	Quantiferon
RMP	Rifampicine
TB	Tuberculose
TBI	Tuberculose infectie
THT	Tuberculine Huid Test
TNFα	Tumor Necrosis Factor alfa
TPT	Tuberculose preventieve therapie
VRGT	Vereniging voor Respiratoire Gezondheid en Tuberculose
WHO	World Health Organization

1. INTRODUCTIE

Het doel van deze Belgische richtlijnen voor de diagnose en behandeling van (latente) tuberculose-infectie (TBI) is het bieden van richtsnoeren voor :

- het identificeren en prioriteren van bevolkingsgroepen met verhoogd risico, die baat kunnen hebben bij testing op en behandeling van tuberculose-infectie;
- het verstrekken van tuberculose preventieve therapie (TPT) aan diegenen die dit nodig hebben.

De richtlijnen van de eerste editie uit 2019 waren een actualisering van een eerder document, gepubliceerd in 2003 (1), herzien in het licht van de WHO- (2), ERS- (3) en NICE- (4) richtlijnen betreffende de aanpak van LTBI, gepubliceerd in 2015.

Deze tweede editie behoudt de aanbevelingen inzake de identificatie van personen voor TBI-onderzoek en -behandeling, het algoritmisch stappenplan om TBI te diagnosticeren en te behandelen, en biedt daarnaast een actualisering van de preventieve behandelingsmogelijkheden in België. Sinds mei 2024 wordt rifampicine (RMP) immers terugbetaald voor preventieve behandeling, onder dezelfde voorwaarden als voor de behandeling van actieve tuberculose. Hierdoor hebben artsen de mogelijkheid om zonder beperkingen de kortere, RMP-bevattende schema's voor te schrijven. De geconsolideerde WHO-richtlijnen inzake preventieve behandeling van tuberculose (2024) (5) ondersteunen de nieuwe aanbevelingen in deze editie.

De aanbevelingen zijn voornamelijk gebaseerd op een kritische beoordeling van de beschikbare evidentie, de afweging tussen te verwachten voordelen en mogelijke nadelen, de waarden en voorkeuren van patiënten en zorgverleners, evenals de implicaties voor de inzet van middelen.

Bij de toepassing van deze richtlijnen moet men er rekening mee houden dat beslissingen met betrekking tot diagnose en behandeling van TBI in hoofdzaak steunen op een individuele evaluatie, waarbij alle beschikbare factoren zorgvuldig worden afgewogen. Testresultaten vormen slechts één element in dit geheel.

De WHO heeft tevens haar terminologie aangepast: de term “Latente Tuberculose-infectie (LTBI)” wordt vervangen door “Tuberculose-infectie (TBI)”, om het volledige spectrum van tuberculose-infectie nauwkeuriger weer te geven. Deze wijziging erkent dat tuberculose-infectie een continuüm vormt, gaande van asymptomatische infectie tot manifeste ziekte, zonder duidelijke scheidslijn tussen latente en actieve stadia. De term TBI omvat alle vormen van tuberculose-infectie, ongeacht de klinische uitingsvormen. De huidige WHO-definitie van Tuberculose-infectie (TBI) luidt: “een toestand van persisterende immuunrespons op stimulatie door Mycobacterium tuberculosis-antigenen, zonder aanwijzingen voor klinisch manifeste tuberculoseziekte” (5).

In deze tweede editie wordt deze nieuwe terminologie gehanteerd. LTBI wordt vervangen door TBI (tuberculose-infectie) en LTBI-behandeling door TPT (tuberculose preventieve therapie).

2. DE NOODZAAK OM TBI^[1] AAN TE PAKKEN

België behoort tot de lage incidentielanden volgens de definitie van de WHO (6), met een jaarlijkse incidentie die lager is dan 10 per 100.000 inwoners. In lage incidentielanden komt tuberculose voornamelijk voor bij recente contacten van besmettelijke tuberculosepatiënten en bij kwetsbare groepen: personen met een lage sociaal-economische status (SES), daklozen, kansarme migranten, gevangenen, oudere personen en kinderen (voornamelijk kinderen onder 5 jaar (zie tabel 2 in 3.1.1)). Daarnaast is er een geografische concentratie in de grote steden van België, zoals Brussel, Luik, Antwerpen en Charleroi.

De “2015 WHO Global Tuberculosis Strategy” streeft naar een vermindering van de wereldwijde incidentie met 90% tussen 2015 en 2035 (7). Om dit doel te bereiken moeten zowel hoge als lage incidentielanden hun inspanningen opvoeren om tuberculose te bestrijden. De landen met de laagste incidenties, waarvan België deel uitmaakt, moeten naar de pre-eliminatiefase gaan (< 1 geval per 1 miljoen inwoners). Vroegtijdige diagnose en adequate behandeling van actieve tuberculose zal niet voldoende zijn om dit doel te bereiken. Personen die latent geïnfecteerd zijn, vertegenwoordigen een groot reservoir van potentieel toekomstige actieve tuberculosegevallen. Preventieve therapie van LTBI vermindert het risico op de ontwikkeling van actieve tuberculose, wat ook het risico op transmissie vermindert en dus bijdraagt aan de bestrijding van de ziekte.

Er wordt geschat dat tussen 1/4e en 1/3e van de wereldbevolking latent besmet is met *Mycobacterium tuberculosis* (8). Ondanks die omvang is het toch niet kosteneffectief om ongericht iedereen te gaan testen aangezien dit tot onnodige behandelingen zou leiden. Belangrijk is om asymptomatische dragers te identificeren die het grootste risico hebben op reactivering en progressie tot ziekte met symptomen en besmettelijkheid. Daarom moet er enkel getest worden bij hoogrisicogroepen, met de intentie om ook TBI te behandelen wanneer het wordt vastgesteld (“*intention to treat*”). Zodra actieve tuberculose kan worden uitgesloten, moet een tuberculose preventieve therapie (TPT) aangeboden worden tenzij er contra-indicaties zijn (5).

Enkel in landen met een lage incidentie, waar transmissie minimaal is, levert tuberculose, die ontstaat na een niet recente infectie, een substantiële bijdrage aan de ziektelast van actieve tuberculose. Belangrijk om te weten is dat de meeste van deze tuberculosegevallen in het algemeen niet leiden tot grote uitbraken. Dit komt waarschijnlijk door een goed functionerend gezondheidssysteem (dat TBI-screening en -behandeling via contactonderzoek omvat) (9).

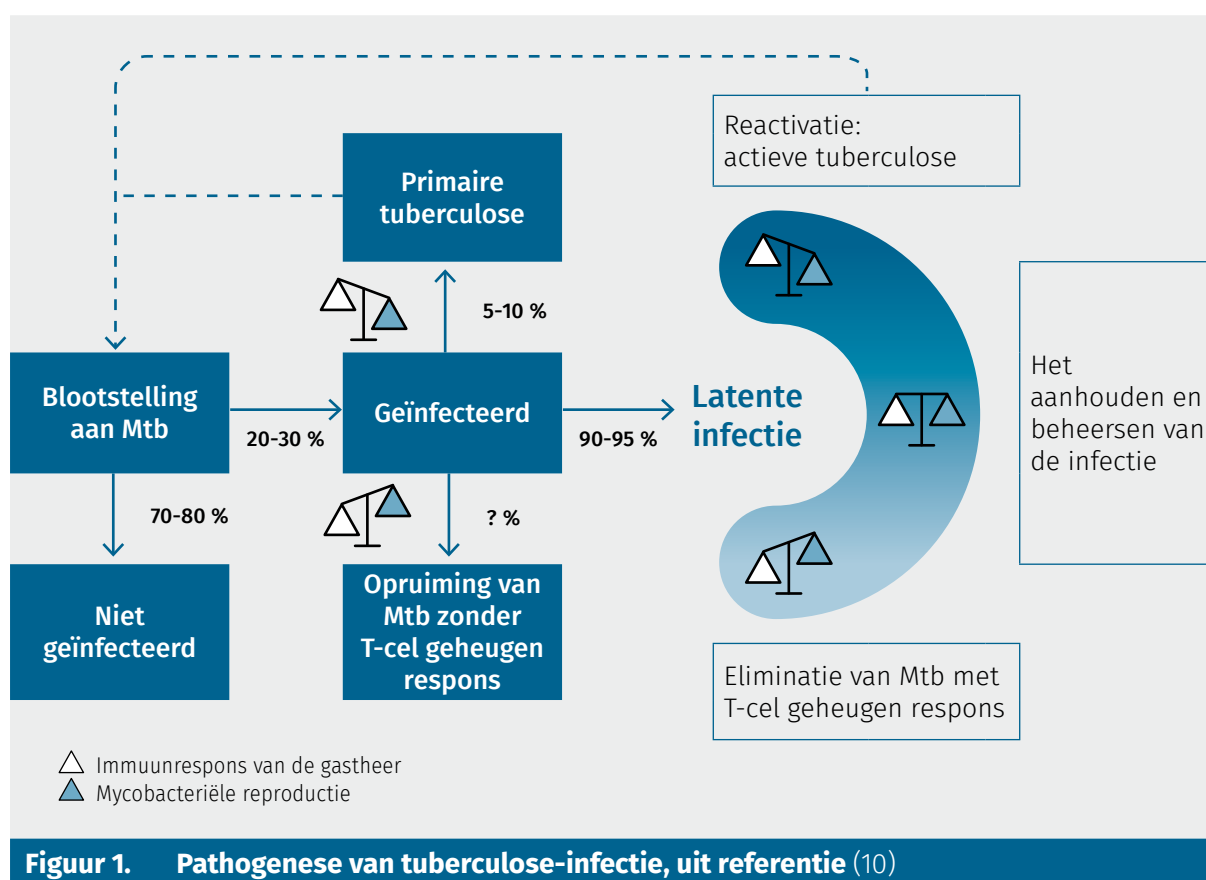
Mtb-infectie ontstaat door inademing van geïnfecteerde aerosol-deeltjes die uitgedemd of opgehoest worden door besmettelijke tuberculosepatiënten. Bij de meeste individuen die Mtb inademen, start een effectief immuunrespons die een onmiddellijke ontwikkeling van klinische ziekte voorkomt na de primaire infectie.

1 TBI is de nieuwe WHO terminologie voor LTBI

Verschillende immunologische reacties resulteren in een breed scala van subklinische infectiestadia, variërend van:

- Aanwezigheid van levensvatbare bacillen die zich wel reproduceren maar geen ziekte veroorzaken,
- tot volledige opruiming van de infectie, al dan niet vergezeld door een reactie van het immuunstelsel op Mtb-antigenen.

Een latente infectie treedt op wanneer de immuunreacties van de gastheer de bacteriële reproductie onder controle houden. Het is slechts wanneer bacteriële vermenigvuldiging niet (langer) onder controle kan gehouden worden dat klinische ziekte ontstaat. Figuur 1 illustreert de pathogenese van tuberculose-infectie, maar let op: er zijn nog steeds aanzienlijke hiaten in de beschikbare kennis over het onderwerp. Een gedetailleerde kennis van de werkelijke aard van wat men “latente tuberculose-infectie” noemt, ontbreekt nog steeds.



Het levenslange risico op reactivering naar tuberculose voor een persoon met een gedocumenteerde TBI wordt geschat op 5-15%. De meerderheid ontwikkelt de ziekte binnen de eerste 5 jaar na besmetting/primaire infectie (10). In een populatie binnen een cohortstudie waar moleculaire typering van Mtb gebruikt werd, was de kans om binnen 1 jaar ziek te worden 45%, binnen 2 jaar 62% en binnen 5 jaar 83% (11). Indien er zich binnen 5 jaar geen ziekte ontwikkelt, is het resterende levenslange risico 2% en 0,5% na 10 jaar (12). De meest recente analyse van meerdere longitudinale epidemiologische studies toont echter aan dat de grote meerderheid snel na infectie (besmetting) ziek wordt, en vaak binnen de 2 jaar na infectie (9). Hoewel bacteriële-, gastheer gebonden en omgevingsfactoren samen de waarschijnlijkheid van progressie van latente infectie naar klinische ziekte bepalen, is voornamelijk de immunologische status van de persoon van belang (13).

Immunodeficiëntie, en in het bijzonder gevorderde HIV-infectie met ernstige immuundepletie, vormt een belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling van tuberculose. Primaire TB, herinfectie met *M. tuberculosis* en reactivatie komen allen frequenter voor in deze hoogrisicogroep. De introductie van combinatie-antiretrovirale therapie (**cART**) voor de behandeling van HIV-infectie heeft het risico op tuberculose ingrijpend veranderd, met een daling van de TB-incidentie met 44% tot 80%, afhankelijk van de context (14)(15).

De reactivering van een tuberculose-infectie kan voorkomen worden door preventieve behandeling. Huidige beschikbare regimes voor de behandeling van TBI hebben een werkzaamheid die varieert tussen de 60 en 90%, waarvan de bescherming tot 19 jaar kan duren voor personen in lage incidentiële landen (17). Het potentiële voordeel van de behandeling moet zorgvuldig afgewogen worden tegen het risico van bijwerkingen van de te nemen medicatie. Voor geïnfecteerde personen binnen bevolkingsgroepen met een hoog risico op tuberculose zijn de verwachte voordelen meestal groter dan de nadelen. Het is dan ook belangrijk om deze personen te identificeren (5).

Een recente grootschalige meta-analyse toonde grote aantallen personen aan die onderweg, tijdens de verschillende stappen doorheen het zorgtraject voor TBI, uitvielen (“lost to follow-up”) (18). Verbeteringen in het TBI-management zullen een programmatische aanpak vergen om de “lost to follow-up’s” in elke stap aan te pakken. Een groot aantal “lost to follow-up” zag men bij de uitvoering van de testen (35%), bij het afronden van de medische evaluatie (56%), bij het aanbevelen van behandeling (65%) en bij het uitnemen van de therapie, indien deze gestart werd (19%). Stappen met een kleiner aantal “lost to follow-up’s” waren: het ontvangen van testresultaten, doorverwijzing wanneer de test positief was en start behandeling indien aanbevolen. Factoren die geassocieerd werden met minder “lost to follow-up’s” waren immuundeficiëntie zoals comorbiditeit, deel uitmaken van een contactonderzoek en het gebruik van op rifampicine gebaseerde medicatieschema’s.

Er waren verschillende redenen voor een “lost to follow-up” tijdens het zorgtraject, zoals: immigratiestatus, ondermaatse dekking van de gezondheidszorg, taal- of cultuurbarrières, onvolledige kennis van de zorgverlener over de noodzaak van TPT, oudere leeftijd (d.w.z. > 35 jaar) en de perceptie van risico en ernst van een TBI (18).

Er is dus een nood om het doel van TBI-screening voor elke patiënt of groep goed te definiëren, en om minder toxische en kortere behandelingsschema’s te ontwikkelen om de therapietrouw te verhogen.

Immunodeficiëntie, en in het bijzonder gevorderde HIV-infectie met AIDS, vormt een belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling van tuberculose. De immunodeficiëntie-aandoeningen waarvoor TBI-screening geïndiceerd is, worden in deze richtlijnen opgesomd. Daarnaast wordt voor personen die leven met HIV (PLHIV) een specifieke benadering voorgesteld met betrekking tot indicaties voor testen (3.1.4.c), de keuze van de test (3.3.4) en de preventieve behandeling (4.1.2.b).

Het beleid rond TBI bij andere patiënten met een verstoorde cellulaire immuniteit (zoals kandidaten voor anti-TNF α -therapie, dialysepatiënten of transplantatiepatiënten) varieert sterk afhankelijk van de onderliggende aandoening of de behandeling die zij ontvangen. Voor deze patiëntengroepen worden in deze richtlijnen geen specifieke aanbevelingen geformuleerd, aangezien een individuele benadering vaak noodzakelijk is. Bij twijfel over het beleid rond TBI bij immuungecompromitteerde patiënten wordt aanbevolen om advies in te winnen bij een expert.

3. TBI-SCREENING

3.1. WIE MOET ER GETEST WORDEN OP LATENTE TUBERCULOSE-INFECTIE?

3.1.1. Risicofactoren voor TBI om te evolueren naar actieve tuberculose

Hoewel bij de meeste personen met een TBI het lichaam de infectie onder controle kan houden en er geen symptomen zijn, blijft er een risico op progressie naar actieve tuberculose bestaan. Daarom is het van cruciaal belang om die personen te identificeren met het grootste risico die dus ook het meeste baat hebben bij een nauwgezette opvolging en preventieve behandeling. Deze risicogroepen zijn personen met een recente blootstelling aan tuberculose en/of personen met een specifieke risicofactor voor het ontwikkelen van actieve tuberculose. Tabel 1 toont de belangrijkste te overwegen risico's. Tabel 2 toont het leeftijdsgebonden risico.

Tabel 1. Risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose bij Mtb geïnfecteerde personen. Aangepast van (19) (20)	
Risicofactor	Relatief risico op het ontwikkelen van tuberculose vergeleken met een individu zonder risicofactoren
Hoog risico	
AIDS	110–170
HIV-positief, niet behandeld met antiretrovirale therapie	50–110
Orgaantransplantatie waarbij immunosuppressieve therapie vereist is	20–74
Jejuno-ileale bypass	27–63
Silicose	30
Chronisch nierfalen/hemodialyse	10–25
Hematologische maligniteit (leukemie, lymfoom)	16
Carcinoom van het hoofd, nek en long	2.5–6.3
Nauw contact met een recente tuberculose-infectie (≤ 2 jaar)	15
Apicale fibronodulaire en andere fibrotische laesies	6–19
Onder anti-TNF α behandeling	1.5–17
Kinderen < 3 jaar	> 10
Matig risico	
Corticosteroiden ≥ 15 mg prednisolon equivalent/dag voor > 2-4 weken	4.9
Diabetes mellitus	2–3.6
Kinderen van 3-4 jaar	> 3
Licht verhoogd risico	
Roken	2–3
Excessief alcoholgebruik	3
Ondergewicht	2.0–2.6
Geïsoleerde laesie op de thoraxfoto	2-2.6

Tabel 2. Risico op actieve tuberculose bij immunocompetente kinderen na TBI (21)

Leeftijd bij primaire infectie	Risico op longtuberculose (pulmonale TB) of TB van de mediastinale lymfeklieren %	Risico op TB meningitis, of gedissemineerde tuberculose %
<12 maanden	30-40	10-20
12-24 maanden	10-20	2-5
2-4 jaar	5	0.5
5-10 jaar	2	<0.5
>10 jaar	10-20	<0.5

3.1.2. Te testen groepen voor TBI

De onderstaande groepsindelingen zijn gebaseerd op de aanbevelingen van de WHO en het ECDC (5)(22).

Systematische screening op TBI gevolgd door preventieve behandeling is sterk **aanbevolen** bij:

- huishoudcontacten of nauwe contacten van besmettelijke pulmonale tuberculosegevallen, voornamelijk contacten jonger dan 5 jaar.
- Personen met HIV met een hoog risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose (23).
- Patiënten die immunosuppressieve therapie²⁾ opstarten, zoals o.a. anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) behandeling, anti-CD52, anti-CD20, patiënten die zich voorbereiden op orgaan-transplantatie, ... (niet exhaustieve lijst).
- Patiënten die dialyse ondergaan.

Testen en TPT **moeten overwogen worden** bij:

- Gevangenen
- Immigranten uit hoge incidentiële landen met een hoog risico, d.w.z. asielzoekers <5 jaar en zwangere vrouwen³⁾
- Patiënten met silicose (individueel te beoordelen)
- Patiënten met fibrotische laesies (zie 3.1.4.d)
- Personen die reizen naar/wonen in landen met een hoge prevalentie (zie 3.1.4.e)
- Gezondheidswerkers en andere professionelen die in contact komen met personen uit risicogroepen (zie 3.1.4.f)

In het algemeen wordt het testen op TBI niet **aanbevolen** bij personen met diabetes, alcohol-misbruik, rokers en personen met ondergewicht (op voorwaarde dat ze niet tot bovenstaande lijst behoren).

2 Bij voorkeur worden alle immuno-diagnostische tests uitgevoerd tot een maand voordat immunosuppressieve therapieën worden opgestart of geïntensiveerd, zodat een persoon die positief test, nog minstens een maand kan worden behandeld, voordat met immunosuppressiva wordt gestart.

3 eactualiseerde incidentiecijfers zijn te vinden op <https://data.who.int/indicators/i/13B4226/C288D13>

3.1.3. Testen/onderzoek bij kinderen^[4]

Vooraf bij een contactonderzoek moet er extra aandacht gaan naar jonge kinderen, omdat ze een hoog risico lopen op het ontwikkelen van actieve tuberculose, zoals hierboven vermeld (zie tabel 2). Het risico op ziekteontwikkeling is het grootste dicht bij het tijdstip van infectie. Kinderen jonger dan 5 jaar hebben een verhoogd risico op ernstige vormen van de ziekte. In de periode 2010-2017 was in België 51,6% van de kinderen met TB jonger dan 5 jaar oud^[5]. Wanneer een kind jonger dan 5 jaar negatief test bij de eerste TBI-test, moet er toch reeds gestart worden met profylaxe tot het moment dat er opnieuw getest wordt (8 weken na de laatste blootstelling aan het indexgeval) (zie 4.1.2).

Wanneer het indexgeval een kind is, lijkt contactscreening minder nuttig, omdat kinderen over het algemeen niet heel besmettelijk zijn. Wanneer een kind jonger dan 5 jaar echter tuberculose ontwikkelt, is het waarschijnlijk dat de infectie opgelopen werd (bron) via een persoon in het huishouden. De reden voor het toekennen van hoge prioriteit aan contacten van indexgevallen < 5 jaar is het vinden van de bron van de infectie (24).

Bij kinderen is voorafgaande BCG-vaccinatie nooit een contra-indicatie om te testen op TBI (25). Een enkel BCG-vaccin bij de geboorte leidt tot een positieve THT die meestal tijdens de volgende 10 jaar langzaam verdwijnt (19) (26). Bij kinderen die als pasgeborene (tussen dag 1 en dag 28) gevaccineerd werden, verloor 85% binnen 2 tot 3 jaar test reactiviteit (27). Op de leeftijd van 10 jaar had minder dan 1% van de kinderen een THT-reactie van 10 mm of meer (28).

3.1.4. Testen in andere specifieke situaties

3.1.4.a. Zwangerschap en postpartum

Zwangerschap zelf vormt geen extra risicofactor voor reactivering van een TBI en het ontstaan van ziekte. Echter, TB tijdens de eerste 3 maanden postpartum kent soms een ernstiger ziekteverloop, waaronder het Immuun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom (IRIS) en een hoog sterftcijfer (29).

Voor vrouwen met een risico op tuberculose biedt zwangerschap een belangrijke mogelijkheid om te screenen op TBI. Omdat vrouwen al in het zorgtraject zitten, is de aanvaarding van screening (eventueel gevolgd door een RX-thorax) hoog. Tijdens de postpartum-periode zal de aanvaarding lager zijn en wordt een passende follow-up belangrijker.

3.1.4.b. Ouderen

Verscheidende onderzoeken hebben aangetoond dat bij ouderen reactivering en transmissie frequenter zijn in een zorginstelling dan bij thuiswonenden (30).

4 Kind tussen 0-15 jaar

5 Data van de nationale TB registers 2010-2017:
<https://tuberculose.vrgt.be/informatiebank?term=&cid%5B23%5D=23> (Nederlandstalige versie)
<https://www.fares.be/fr/tbc-publications-rapports-epidemiologiques/> (Franstalige versie)

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) van België stelt dat nieuwe bewoners van een rusthuis geen besmettelijke TB mogen hebben. Systematische RX-screening wordt echter niet aanbevolen, maar alle nieuwe bewoners moeten gecontroleerd worden op een eventuele voorgeschiedenis of symptomen van tuberculose, vooral als ze tot een risicogroep behoren. Enkel bij een klinisch en/of anamnestic vermoeden, moet een RX-thorax genomen worden.

Ook een systematische screening op TBI wordt niet aanbevolen bij binnenkomst in een instelling:

- Testen op TBI moet leiden tot een beslissing om preventief te behandelen in geval van een positief resultaat. “Intentie om te screenen is intentie om te behandelen”. Preventieve behandeling wordt echter zelden gegeven bij ouderen vanwege de verhoogde hepatotoxiciteit van isoniazide (INH) met de leeftijd en een grotere kans op een oude infectie (en dus verminderd risico op reactivering).
- Wanneer de screening wordt uitgevoerd aan de hand van een THT, dan is de uitvoering en het lezen van de test niet eenvoudig bij ouderen (dit omwille van hun dunne en verouderde/rimpelige/droge huid). Bovendien wordt de interpretatie van de THT bemoeilijkt omwille van het booster-effect dat vaker voorkomt bij personen ouder dan 55 jaar. Bij het uitblijven van een reactie moet de test na 2 weken herhaald worden om vals negatieve reacties te voorkomen (zie 3.4.1.h).
- Screening met een IGRA bij aankomst in de instelling wordt niet aanbevolen. Er is weinig literatuur beschikbaar over het gebruik van de IGRA-test bij ouderen (30).

3.1.4.c. Personen die leven met HIV (PLHIV)

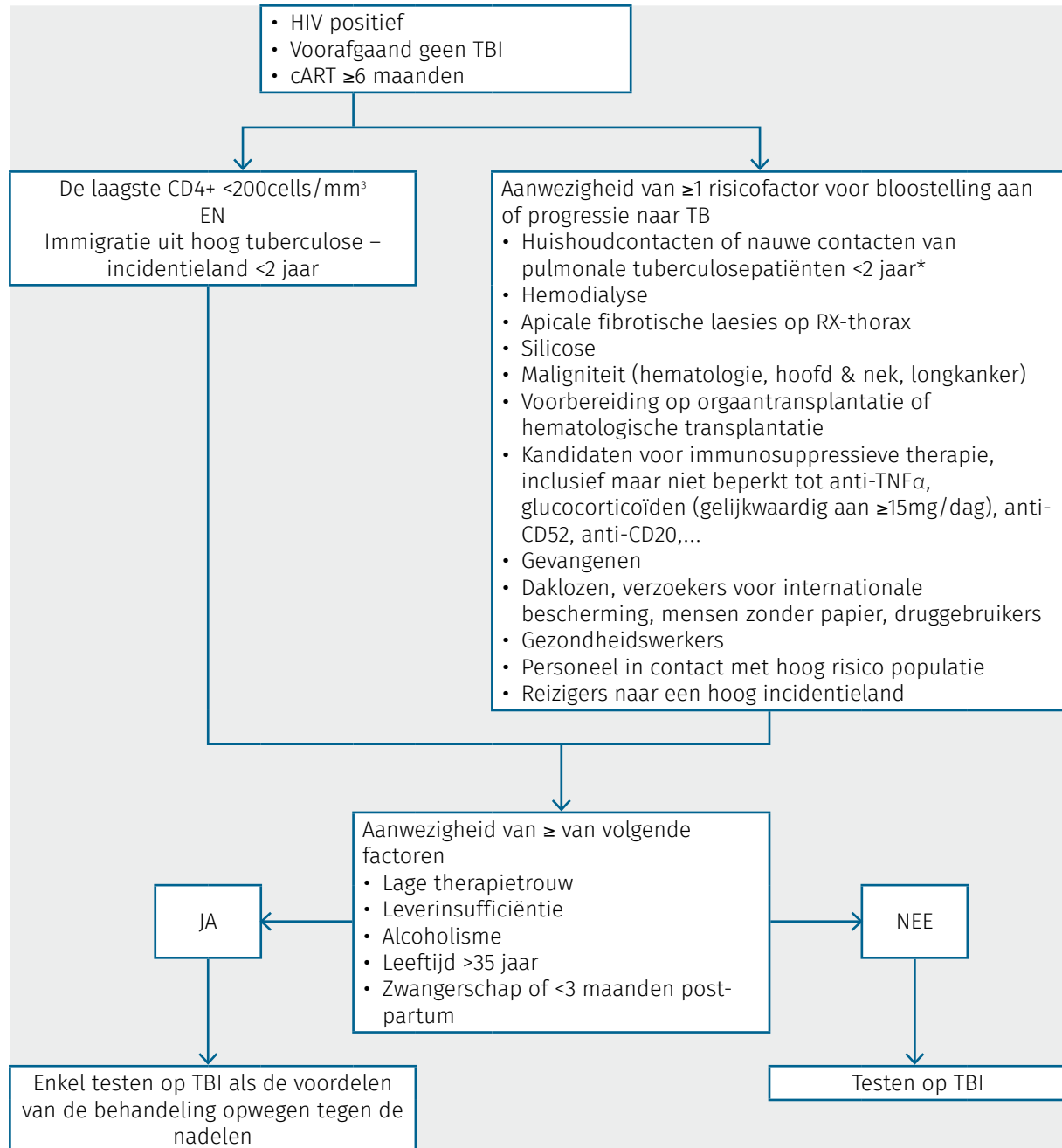
Een TPT vermindert het risico op actieve tuberculose bij HIV-geïnfecteerde personen, gepaard met het bijkomend beschermend effect door cART (31) (32) (33). Het bepalen van een TBI-screening en behandelingsstrategie is echter niet eenvoudig. Er bestaat geen prospectief onderzoek in lage incidentiële landen dat het bijkomende voordeel van een TPT bovenop goed opgevolgde cART aantoonst, omdat alle onderzoeken hierover plaatsvonden in sub-Sahara-Afrika (endemische setting) (31) (33). Ten tweede is de gevoeligheid van de tuberculinehuidtest en IGRA vermindert bij HIV-infectie door een sterke daling van het aantal CD4⁺ (34). Dit is problematisch omdat het net de personen zijn met het laagste aantal CD4⁺'s die het grootste risico lopen om actieve tuberculose te ontwikkelen. Ten derde zijn er grote verschillen/tegenstrijdigheden in de nationale en internationale aanbevelingen over het onderwerp, waaronder de keuze voor de screeningstool(s), de timing, de herhaling van screening tijdens follow-up of niet, en voor de keuze van de preventieve medicatie.

In samenspraak met de Belgische AIDS-referentiecentra worden de volgende punten voorgesteld voor TBI-screening bij PLHIV (23):

- Doelpopulatie
 - TBI-screening moet overwogen worden bij HIV-positieve personen met een basis CD4⁺ T-cell telling < 200 cell/mm³ **EN** met een voorgeschiedenis van immigratie uit een hoog incidentie land voor tuberculose in de afgelopen 2 jaar.
 - TBI-screening moet overwogen worden bij HIV-positieve personen met ≥ 1 risicofactor voor blootstelling aan M. tuberculosis of progressie naar actieve tuberculose (zie figuur 2).
- Timing van de screening:
 - TBI-screening moet 6 maanden na de start van de cART worden uitgevoerd.
 - Voor patiënten die al langer cART nemen en nog nooit gescreend werden, wordt aanbevolen alleen te screenen als zij tot de hierboven gedefinieerde doelgroep behoren.

Nauwe contacten (huishoudcontacten) van pulmonale tuberculosepatiënten die HIV-positief zijn moeten onmiddellijk getest worden (zie 3.4.1.b) en moeten onmiddellijk behandeld worden voor TBI, na uitsluiting van actieve tuberculose, ongeacht het TBI-screeningsresultaat (zie 4.1.2.b) en zonder uitstel totdat er 6 maanden cART genomen is.

Figuur 2 geeft een opsomming van de benadering bij personen die leven met HIV.



* Onmiddellijk behandelen voor TBI ongeacht het TBI testresultaat (zie 4.1.2.b)

Figuur 2. Wanneer screenen voor TBI bij personen die leven met HIV
(gebaseerd op referentie 23)

3.1.4.d. Personen met fibrotische laesies op RX-thorax

Er is weinig nieuwe informatie beschikbaar in de recente literatuur over TBI bij fibrotische laesies, referenties citeren de belangrijkste onderzoeken uit de jaren 70 (35) (36) (37).

Fibrotische littekens worden gedefinieerd als laesies op de RX-thorax groter dan 5 mm, wat wijst op een oude, onbehandelde longtuberculose bij patiënten zonder een eerdere diagnose of op een onvoldoende behandelde longtuberculose. Ze worden beschreven als “goed gedefinieerd” of “radiologisch dens” en bestaan uit knobbeltjes, fibrose-achtige lineaire beelden met of zonder retractie en bronchiëctasiën in de bovenste longkwabben, en zonder bewijs van alveolaire componenten en/of holtevorming. Een verkalkt primair complex, gelokaliseerde pleurale verdikking en/of geïsoleerde laterale afstomping van de costofrenische hoek zijn ook beschreven, maar deze kunnen als minder significant beschouwd worden en zijn niet opgenomen in sommige definities (35) (38).

Fibrotische laesies zijn om drie redenen belangrijk (35):

1. Er is een risico op toekomstige reactivering
2. Het fout diagnosticeren van een actieve tuberculose met een negatief direct microscopisch onderzoek als zijnde een fibrotische laesie kan gevaarlijk zijn omdat men een TBI-monotherapie zal voorschrijven die kan leiden tot ontwikkeling van resistentie of therapiefalen. Andersom kan de foute diagnose van een fibrotische laesie als zijnde een actieve TB resulteren in de onnodige toediening van potentieel toxische vierledige medicatie.
3. Fibrotische laesies op RX-thorax zijn niet altijd indicatief voor tuberculose en kunnen verward worden met andere niet gerelateerde ziekten die dezelfde radiologische patronen vertonen.

Het risico op reactivering van fibrotische laesies is afhankelijk van een aantal factoren (35):

- De ouderdom van de laesies: het risico op reactivering van TB neemt geleidelijk af in de tijd.
- Het levenslange risico op reactivering van fibrotische laesies neemt aanzienlijk af met de leeftijd. Laesies zijn vaker oud bij ouderen, en gezien hun verminderde levensverwachting is er minder kans op reactivering. Omgekeerd zijn laesies bij jonge personen waarschijnlijk recenter en dit, samen met een langere levensverwachting, leidt tot een hoger risico op reactivering. Bij kinderen kan worden aangenomen dat laesies niet oud zijn. Deze dienen eerder beschouwd te worden als actieve tuberculose.
- Hoe groter de THT-induratediameter, hoe groter de kans op reactivering, zeker als deze meer dan 15 mm is. Ook een hogere IGRA-waarde is gecorreleerd met reactivatie (39).
- Indien de THT-conversie recent is, dan is de kans op actieve tuberculose hoger.
- Hoe uitgebreider de littekens, hoe groter de bacillaire load van de initiële TB-infectie. Als er aanwezigheid is van holtevorming, niet gecalcificeerde adenopathieën en/of pleurale effusie moet actieve ziekte uitgesloten worden, ook al is het direct microscopisch onderzoek of de cultuur negatief.

De differentieel diagnose van fibreuze laesies omvat alle pulmonaire processen met radiologische kenmerken die lijken op actieve TB. Voorzichtige klinische evaluatie en bijkomende onderzoeken moeten uitgevoerd worden om een alternatieve diagnose uit te sluiten, rekening houdend met risicofactoren voor actieve TB (35).

Bij afwezigheid van klinische symptomen van actieve tuberculose moet na drie maanden (na 1 maand wanneer de laesies uitgebreid zijn) een follow-up RX genomen worden, in afwachting van de

resultaten van de cultuur (35). Wanneer de TBI-test negatief is, moet er een alternatieve diagnose gezocht worden en een geschikte klinische follow-up uitgevoerd worden.

3.1.4.e. Reizigers en/of expats

Reizigers kunnen onder specifieke omstandigheden getest worden voor TBI. Onderzoek vond conversie van de tuberculinehuidtest bij 3 tot 4% van de langdurige reizigers en expats uit Nederland en de Verenigde Staten. Dit kan oplopen tot 12% bij personen werkzaam in een gezondheidszorgsetting (loondienst of vrijwilligerswerk) (40).

Toch moet TBI-screening enkel uitgevoerd worden bij reizigers die een groot risico hebben op het ontwikkelen van tuberculose (bijvoorbeeld vrijwilligers, langdurige avontuurlijke reizigers, backpackers...) (41). Een andere groep die specifieke aandacht vraagt zijn kinderen geboren in België die voor een familiebezoek (of langdurig) reizen naar een endemisch land.

Reizigers die aan de volgende criteria voldoen, komen in aanmerking voor TBI-screening:

- ≥ 1 maand reizen met een verhoogd risico op blootstelling, met name direct contact met risicocategorieën zoals: patiënten, gevangenen, daklozen of vluchtelingen.
- ≥ 3 maanden reizen naar een regio met een tuberculose-incidentie van $> 400/100.000$ inwoners.
- ≥ 6 maanden reizen naar een regio met een tuberculose-incidentie van $200-399/100.000$ inwoners.
- ≥ 12 maanden reizen naar een regio met een tuberculose-incidentie van $100-199/100.000$ inwoners.

Er zijn weinig aanwijzingen dat een THT of IGRA nuttig zijn bij personen met een laag risico op ziekteprogressie. Het documenteren van een negatieve test vóór blootstelling kan echter helpen bij de beslissing om TPT op te starten indien een conversie (virage) is opgetreden na blootstelling. Het uitvoeren van een THT vóór vertrek is belangrijk bij reizigers die na hun terugkeer als kandidaat voor TBI-screening geïdentificeerd worden. Screening met een THT in een zeer laag-risicopopulatie van reizigers kan leiden tot een vals-positieve test, met onnodige diagnostische onderzoeken en behandeling tot gevolg. Daarom lijkt het aangewezen dat een positieve THT vóór vertrek steeds bevestigd wordt met een IGRA om de specificiteit te verhogen (42).

Indien TBI wordt gediagnosticeerd, moet de indicatie om TPT op te starten geval per geval samen met een expert worden beoordeeld, aangezien het risico op progressie naar tuberculose uiterst laag kan zijn wanneer de diagnose gesteld wordt vóór de eigenlijke reis. Na de reis moet de TBI-screening herhaald worden zes weken tot drie à vier maanden na terugkeer, indien de TBI-test vóór vertrek negatief was (40).

3.1.4.f. Professionelen met hoog risico op blootstelling aan tuberculose

In 2014 heeft de HGR een beleidsadvies gepubliceerd met aanbevelingen voor de preventie van tuberculose in zorginstellingen (30). Dit document bevat de wettelijke vereisten, risicobeoordeling voor individuele gezondheidswerkers, de contouren van een preventieplan, het gebruik van THT, IGRA, RX-thorax en BCG-vaccinatie. Het document is echter ook waardevol en van toepassing op andere categorieën werknemers met een hoog risico op blootstelling aan longtuberculose zoals cipiërs, personeel dat frequent in nauw en langdurig contact komt met asielzoekers, ...

De nood om te testen op TBI is sterk afhankelijk van het risico waaraan de werknemer wordt blootgesteld. Er zijn weinig aanwijzingen dat een THT of IGRA nuttig is bij personen met een laag risico op het ontwikkelen van de ziekte. Het documenteren van een negatieve test vóór blootstelling kan echter helpen om te beslissen of een preventieve behandeling gestart moet worden wanneer een conversie heeft plaatsgevonden na blootstelling.

De Hoge Gezondheidsraad onderscheidt 4 groepen van gezondheidswerkers/werknemers:

- A.** Werknemers die regelmatig in nauw contact komen met een groot aantal tuberculosepatiënten of met besmette producten van deze patiënten. Volgende beroepen horen bij deze groep:
- Het ziekenhuispersoneel van de diensten spoedgevallen, intensieve zorgen, long- of infectieziekten, bronchoscopie, longfunctie en aerosoltherapie. Het betreft hier niet alleen artsen en verpleegkundigen maar ook andere werknemers die regelmatig met tuberculosepatiënten of met hun besmette secreties in contact komen (bijvoorbeeld: kinesitherapeuten, personeel voor onderhoud, voor patiëntentransport en andere logistieke diensten).
 - Het personeel van laboratoria voor microbiologie, in het bijzonder het personeel dat met tuberkelbacillen in contact komt, .
 - Het personeel van autopsiezalen.

Werknemers van groep A moeten onderzocht worden bij aanwerving om de aan- of afwezigheid van TBI vast te stellen en de aanbeveling is om halfjaarlijks opnieuw te testen.

- B.** Werknemers die sporadisch met (potentieel) besmettelijke tuberculosepatiënten of met besmette producten in contact komen. Volgende beroepen horen bij deze groep:
- Het medisch, paramedisch, logistiek en onderhoudspersoneel van de andere dan de in groep A vermelde ziekenhuisdiensten.
 - Het personeel van bejaardeninstellingen (in functie van de aan elke instelling eigen risicobeoordeling).

Werknemers van groep B moeten worden gescreend bij aanwerving om de aan- of afwezigheid van TBI vast te stellen en de aanbeveling is om (minimaal) jaarlijks opnieuw te testen.

- C.** Het personeel dat onder deze groep valt, wordt niet blootgesteld aan een risico van tuberculosebesmetting, dat hoger ligt dan buiten het werk. Het kan met name gaan over het administratief personeel dat werkt in de gebouwen waar geen patiënten komen.

Werknemers van groep C moeten niet op regelmatige basis gescreend worden op tuberculose.

- D.** De personen van deze groep hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose als ze geïnfecteerd raken. Het gaat met name om immuungedepimeerde personen. Deze werknemers verdienen een individuele aanpak. De arbeidsgeneesheer beslist op grond van een geneeskundige beoordeling in welke mate men hen activiteiten moet aanbevelen die geen verhoogd risico van besmetting door de tuberkelbacil inhouden.

De blootstelling aan Mtb is een dynamisch proces en vereist regelmatige updates in het risicobeheer voor alle locaties waar werknemers blootgesteld kunnen worden. Personen kunnen

opnieuw worden toegewezen aan een andere groep vanwege verandering in risico en afhankelijk van de blootstelling in de loop van de tijd in de zorginstelling.

Hier dient opgemerkt te worden dat de timing en organisatie van screening voor personeel van instellingen die contact hebben met hoge risicogroepen, zoals asielzoekers of gevangenen, afhankelijk is van de arbeidsgeneeskundige risicobeoordeling die periodiek moet worden gedaan.

3.1.4.g. Andere risicogroepen waarvoor TBI-screening kan worden overwogen

In 3.1.2 werd vermeld dat het testen en behandelen van TBI overwogen moet worden voor zowel gevangenen als voor asielzoekers jonger dan 5 jaar (of zwangere vrouwen) uit hoge incidentiële landen. In België zijn specifieke strategieën ontwikkeld voor de systematische screening van deze risicogroepen. De specifieke omstandigheden die het gebruik van TBI-testen rechtvaardigen, worden uitgelegd in de respectievelijke aanbevelingen^[6].

3.2. WELKE TESTEN ZIJN BESCHIKBAAR OM TE TESTEN OP TBI?

Directe detectie van Mtb is enkel mogelijk op de plaats van bacteriële replicatie en dit bij personen met actieve tuberculose. Daarom kan de aanwezigheid van TBI enkel indirect gedetecteerd worden. Momenteel zijn er twee immunodiagnostische testen beschikbaar voor het screenen van TBI, de *in vivo* tuberculinehuidtest en de *in vitro* IGRA-bloedtest. Beide testen zijn gebaseerd op de detectie van geheugen T-celreacties op Mtb-antigenen.

De THT is een veelgebruikte en goedkope test die meer dan een eeuw geleden ontwikkeld werd. De THT is gebaseerd op een vertraagde overgevoeligheidsreactie van het type IV tegen tuberculine - een gezuiverd eiwitderivaat (PPD: Purified Protein Derivative), een ruwe mix van meer dan 200 Mtb-eiwitten. Helaas is de specificiteit laag bij personen die gevaccineerd zijn met het BCG-vaccin en kan kruisreactiviteit met NTM uit de omgeving optreden. Belangrijk om te weten is dat de test een lage sensitiviteit heeft bij immuungecompromitteerde personen. Logistiek gezien vereist de test twee bezoeken, 1 om de tuberculine intradermaal toe te dienen en 1 vervolfbezoek na 2 (tot zelfs 5) dagen om de induratie te lezen. De THT wordt gedetailleerd beschreven in bijlage 1.

IGRA's daarentegen meten *in vitro* immuunresponsen op Mtb-antigenen (ESAT-6 en CFP-10) die niet aanwezig zijn in BCG en de meeste NTM, waardoor de specificiteit van deze test beter is dan bij de THT. Een meta-analyse toont aan dat, vergeleken met THT, interferon γ release assays een lager aantal vals negatieve en vals positieve resultaten hebben bij patiënten die behandeld worden met corticosteroïden en bij patiënten die gevaccineerd werden met het BCG-vaccin (43). Daarentegen is de IGRA, net zoals de THT, niet 100% sensitief. Bovendien zijn IGRA's duurder en vereisen ze adequate transport omstandigheden en laboratorium faciliteiten. De twee commercieel beschikbare IGRA's zijn de QuantiFERON®-tuberculosis Gold-Plus (QFT®-Plus) (door QIAGEN) en

6 Strategie in de gevangenis:

https://tuberculose.vrgt.be/sites/default/files/Richtlijnen%20tuberculose%20gevangenis%20Belgie%CC%88%202007_0_0.pdf (Nederlandstalige versie)

<https://fares.be/documentation/tuberculose> (Franstalige versie, basisdocument)

Strategie bij asielzoekers:

<https://fares.be/documentation/tuberculose> (Franstalige versie)

<https://tuberculose.vrgt.be/sites/default/files/TBC%20preventie%20bij%20asielzoekers%20-%20strategie%20voor%20Fedasil%20centra.pdf> (Nederlandstalige versie)

de T-SPOT®Tuberculosis assay (T-SPOT®.TB) (door Oxford Immunotec). De eerste test meet de hoeveelheid interferon-gamma (IFN- γ) na antigeen stimulatie in de tube, terwijl de tweede test het aantal IFN- γ -producerende cellen telt in mononucleaire cellen die uit perifeer bloed gestimuleerd werden met antigenen (PBMC's). Beide IGRA-testen worden gedetailleerd beschreven in bijlage 2.

Er is geen gouden standaard voor de diagnose van TBI. Alle testen zijn geëvalueerd bij patiënten met actieve tuberculose (in plaats van TBI). Ook kunnen deze testen TBI niet onderscheiden van actieve tuberculose. Om die reden moet actieve tuberculose (met behulp van conventionele middelen) steeds uitgesloten worden voordat een TPT gestart wordt. In het algemeen bieden het screenen op symptomen die wijzen op tuberculose (een langdurige hoest, hemoptoë, koorts, nachtelijk zweten, gewichtsverlies, pijn op de borst, kortademigheid en vermoeidheid) en een RX-thorax een hoge sensitiviteit en een goede negatieve predictieve waarde om actieve tuberculose uit te sluiten (3). Bij kinderen zonder symptomen identificeert een RX-thorax toch nog een kleine hoeveelheid gevallen voor wie de bevindingen suggestief zijn voor pulmonale TB.

3.3. HOE BESLISSEN WELKE TEST TE GEBRUIKEN?

3.3.1. Algemene benadering

In een setting met lage incidentie en hoog inkomen én met een lage dekking van BCG-vaccinatie zoals België, wordt het routinematig testen met zowel THT als IGRA niet aanbevolen. Er is geen algemene voorkeur voor de THT of IGRA.

Hieronder worden echter specifieke situaties beschreven waarin THT of IGRA de voorkeur krijgt, of waarin beide testen opeenvolgend kunnen worden uitgevoerd.

Beide testen hebben kenmerken waarmee rekening dient gehouden te worden bij het kiezen van een specifieke test voor specifieke populaties, inclusief – maar niet beperkt tot – technische haalbaarheid, kosten en beschikbaarheid (tabel 3). De resultaten van de THT en IGRA moeten geïnterpreteerd worden binnen de context van relevante klinische gegevens van de persoon (zoals leeftijd, BCG-status, contact met actieve tuberculose, immunodepressie en andere risicofactoren, ...). Hier dient opgemerkt te worden dat naast de wetenschappelijke gegevens, ook gekeken wordt naar de praktische en financiële implicaties bij het bepalen van de teststrategie bij individuele gevallen en instellingen.

Tabel 3. Kenmerken van de THT en IGRA. Aangepast van (44) (45)

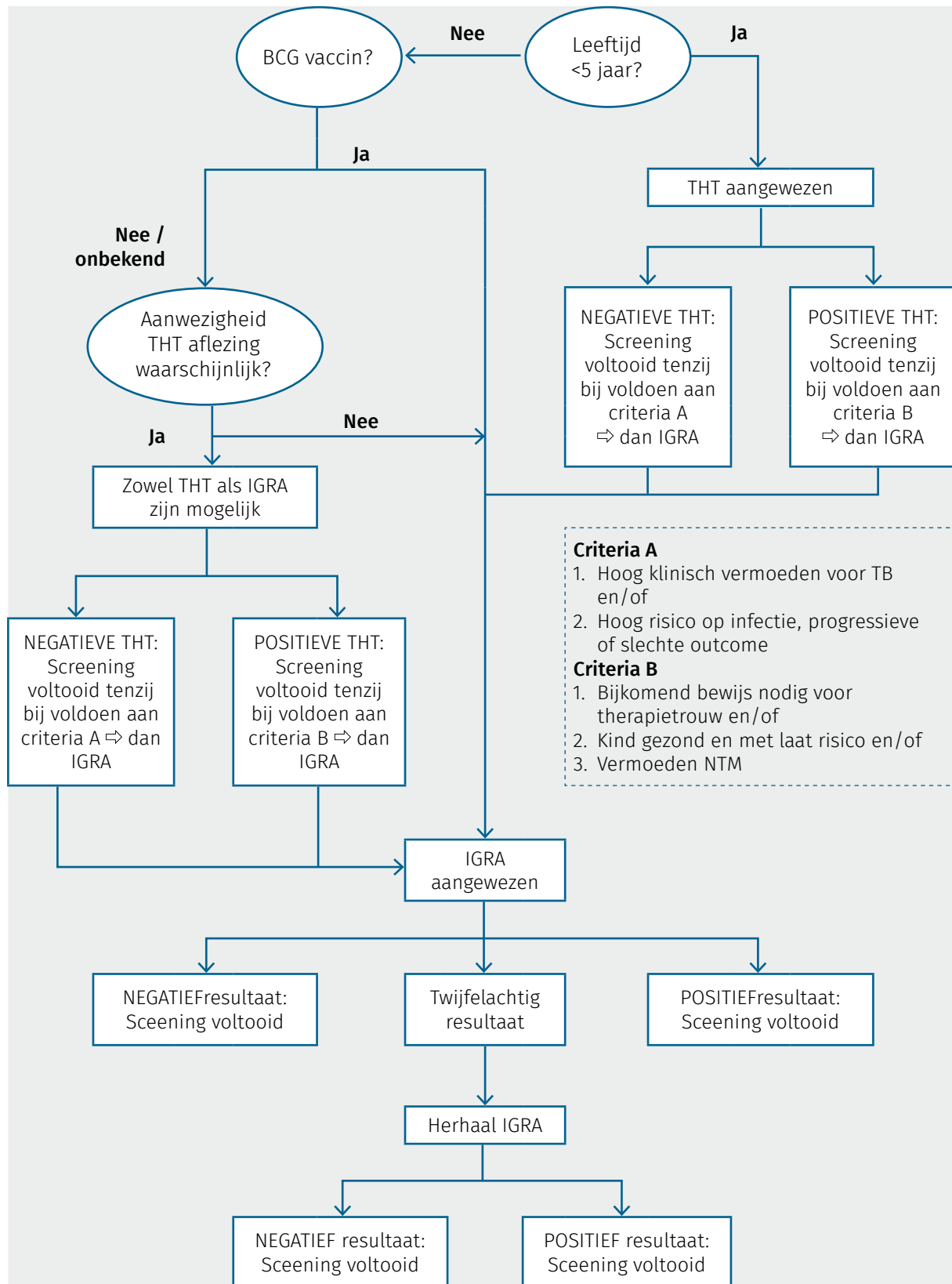
Kenmerken	THT	IGRA
Aantal bezoeken	2	1
Tijd om resultaten te lezen	48-120u	24u
Opgeleid personeel nodig	Ja	Ja
Bloedafname nodig	Nee	Ja
Intradermale injectie nodig	Ja	Nee
Nood aan laboratoriumapparatuur	Nee	Ja
Kruisreactiviteit met BCG	Ja	Nee
Kruisreactiviteit met NTM	Ja	Onwaarschijnlijk
Conversies/reversies	Ja	Ja
Onderscheidt infectie van ziekte	Nee	Nee
Bijwerkingen	Zelden	Nee
Risico op boosting bij herhaald testen	Ja	Nee
Gebruik van positieve/negatieve controles	Nee	Ja
Factoren die de interpretatie bemoeilijken	Inter- and intra-lezer variaties, boosting, gebruik van verschillende diameters voor verschillende populaties	Geen consensus over de optimale afkapwaarde
Materiaalkosten	Laag	Hoog
Sensitiviteit bij immunocompetente volwassenen	70-80%	75-90%
Sensitiviteit bij kinderen (46) (47)	84%	84% global 83% QFT assays 84% T-spot
Specificiteit bij volwassenen	98% indien geen BCG-vaccinatie, 90-98% indien gevaccineerd < 1 jaar, 60-80% indien gevaccineerd > 1 jaar	93-98%
Specificiteit bij kinderen (46) (47) (48)	88% globaal (positief vanaf 10 mm) 93% bij niet BCG -gevaccineerden 49% bij BCG-gevaccineerden	92% global 91% QFT assays 94% T-spot

3.3.2. TBI screening bij kinderen

Het doel van TBI-screening bij kinderen is om te bepalen of het kind besmet is met *M. tuberculosis*. De beslissing om te testen is ook een beslissing om te behandelen. Daarom moeten teststrategieën bij kinderen de sensitiviteit optimaliseren. Momenteel is er echter geen referentiestandaard voor TBI-diagnose bij kinderen. Verschillende richtlijnen bevestigen dat de keuze voor de meest geschikte test, of combinatie van testen, gebaseerd moet zijn op klinische gegevens, zoals BCG-status, contact met actieve tuberculose of andere risicofactoren voor infectie of progressie van de ziekte.

Bij kinderen met een hoog risico op infectie of ziekteprogressie, kan maximale sensitiviteit gerealiseerd worden door zowel een THT als IGRA uit te voeren: zie het algoritme (49) in figuur 3. Een positief resultaat met THT of IGRA is dan een bewijs van een TB-infectie. Bij kinderen jonger dan 5 jaar wordt de **BCG status niet in acht genomen** om de sensitiviteit te maximaliseren.

Volgens recente meta-analyses is de sensitiviteit van de IGRA om tuberculose-infectie bij kinderen op te sporen over het algemeen vergelijkbaar met de THT (46) (47) (50). De specificiteit van de IGRA lijkt hoger te zijn dan de THT en dit verklaart het voordeel van de IGRA t.o.v. de THT bij het identificeren van een *Mtb*-infectie in situaties met blootstelling aan frequente niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) of hoge BCG-vaccinatiedekking. Er zijn echter onvoldoende data beschikbaar om de IGRA sterk aan te bevelen bij kinderen onder de 5 jaar (en specifiek bij kinderen jonger dan 2 jaar) (51) (52). In België is de keuze van de test bij kinderen jonger dan 5 jaar een individuele beslissing op basis van het algoritme.



* zie: 3.3.5.d. Situaties waarin THT en IGRA opeenvolgend gebruikt kunnen worden om de specificiteit te verhogen.

Figuur 3. Algoritme voor het gebruik van THT en IGRA bij kinderen. Het algoritme kan gebruikt worden wanneer het kind ten minste 1 risicofactor voor tuberculose heeft (gebaseerd op referentie 48)

3.3.3. TBI-screening tijdens zwangerschap

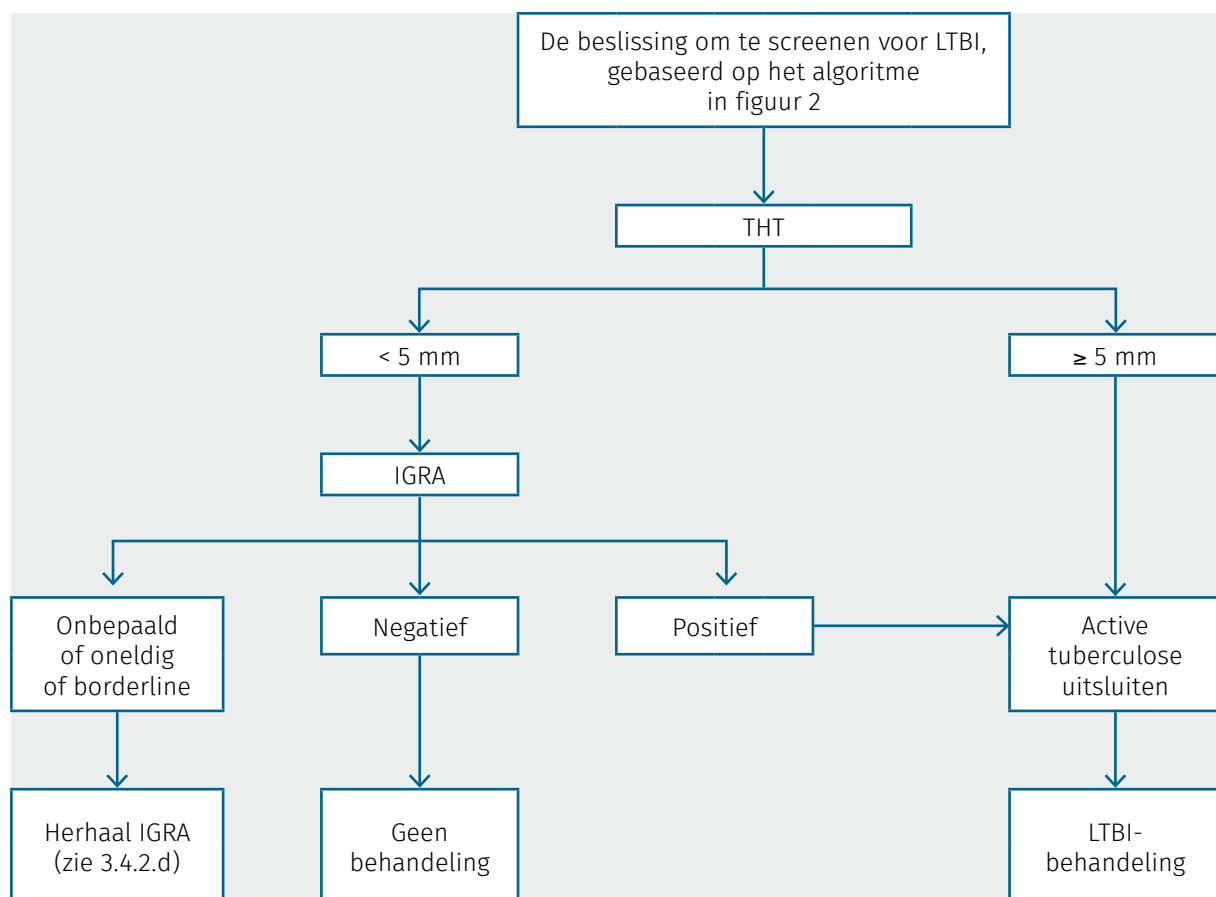
Zowel THT als IGRA kunnen tijdens de zwangerschap gebruikt worden. De resultaten van beide testen veranderen niet tijdens de zwangerschap en vormen ook geen gevaar voor het ongeboren kind (29).

3.3.4. TBI-screening bij PLHIV

TBI-screening moet worden uitgevoerd volgens een tweestapsbenadering (zie figuur 4):

- De eerste screening gebeurt aan de hand van een THT. Een induratie met een diameter van ≥ 5 mm wordt als positief beschouwd.
- Wanneer de THT negatief is, dient er een IGRA uitgevoerd te worden binnen 72 uur na het plaatsen van de THT om een vals positief resultaat van de IGRA te voorkomen (53).

Om organisatorische redenen kan het praktischer zijn om de THT en IGRA test op hetzelfde moment uit te voeren.



Figuur 4. Hoe te screenen voor TBI bij PLHIV (gebaseerd op referentie 23)

3.3.5. Samenvatting: THT of IGRA? Of allebei?

3.3.5.a. Situaties waarbij de voorkeur naar THT gaat

De tuberculinehuidtest wordt aanbevolen bij continue blootstelling aan Mtb, bijvoorbeeld in de context van beroepsmatige blootstelling bij zorgverleners, personeel van gevangenissen of opvangcentra voor asielzoekers. In het ideale geval worden er bij aanvang (bij aanwerving) twee testen afgenomen met een vensterperiode van 1 tot 2 weken om boosting mogelijk te maken (zie 3.4.1.h). Er moet dan gekeken worden naar het resultaat van de tweede test. De THT kan herhaald worden wanneer de test negatief blijft. Het gebruik van de IGRA is minder nuttig in deze context, omdat er hier te veel reversies/conversies zijn (53).

Bij kinderen jonger dan 5 jaar krijgt de tuberculinehuidtest de voorkeur, gezien de inconsistente resultaten met betrekking tot de IGRA-sensitiviteit binnen deze leeftijdsgroep. De IGRA test heeft wel goede resultaten bij kinderen ouder dan 5 jaar.

PERIODIEKE SCREENING

Aanbevolen voor personen met continue blootstelling aan Mtb.

Voor periodieke screening wordt de tuberculinehuidtest aanbevolen. Het is niet nuttig om verder te screenen met THT wanneer de initiële THT positief is, of wanneer de THT positief wordt op een bepaald moment. Wanneer zich een risico-gebeurtenis voordoet (contact met een besmettelijke patiënt, het ontwikkelen van een aandoening die het risico op tuberculose verhoogt) moet de persoon klinisch en radiologisch worden onderzocht en geïnformeerd over de noodzaak van een nieuw onderzoek wanneer er zich symptomen voordoen.

Een IGRA-test wordt niet aanbevolen bij periodieke screening. Wanneer de eerste test toch aan de hand van een IGRA wordt uitgevoerd, dan mag de IGRA niet herhaald worden (zie 3.4.2.h en 3.4.2.i). De IGRA mag alleen herhaald worden wanneer er zich een risico-gebeurtenis voordoet.

3.3.5.b. Situaties waar de voorkeur naar IGRA gaat

Een IGRA kan nuttig zijn in situaties waarbij de THT een vals positief resultaat geeft omwille van eerdere BCG-vaccinatie. De volgende personen worden bij voorkeur getest aan de hand van een IGRA:

- Gevaccineerd met BCG in de afgelopen 12 maanden (behalve kinderen <5 jaar: bij hen wordt geen rekening gehouden met BCG, zie algoritme in 3.3.2. om zo sensitief mogelijk te blijven).
- Na herhaalde BCG-vaccinaties.
- BCG toegediend wanneer ouder dan 1 jaar.
- Kinderen van 5 jaar of ouder die het BCG-vaccin gekregen hebben of die waarschijnlijk niet terugkomen voor het aflezen van de THT (zie algoritme in 3.3.2).

3.3.5.c. Situaties waar THT en IGRA opeenvolgend gebruikt kunnen worden om de sensitiviteit te verhogen

We raden aan om eerst de THT te plaatsen, gevolgd door een IGRA wanneer de THT negatief is. Wanneer eerst de THT geplaatst is, moet de IGRA binnen de 72 uur genomen worden om een vals positief resultaat van de IGRA te vermijden (54). Het is ook mogelijk om de THT en IGRA simultaan uit te voeren.

De tweestapsbenadering is nuttig voor:

- Personen met immunodepressie, zoals HIV-geïnfekteerde personen (zie 3.3.4), dialysepatiënten en personen die een immunosuppressieve therapie ondergaan;
- Kinderen met een negatieve THT met een hoog klinisch vermoeden voor tuberculose of een hoog risico op infectie, progressie of slechte outcome (zie 3.3.2).

3.3.5.d. Situaties waar THT en IGRA opeenvolgend gebruikt kunnen worden om de specificiteit te verhogen

Wanneer de THT positief is, maar de waarschijnlijkheid van een Mtb-infectie twijfelachtig, kan een IGRA gebruikt worden om een vals positief resultaat uit te sluiten. Dit kan het geval zijn als de persoon blootgesteld werd aan NTM of een BCG-vaccinatie gehad heeft.

Tweestapstesten kan ook nuttig zijn bij kinderen (>5 jaar) met een positieve THT wanneer het kind gezond is en een laag risico loopt of wanneer aanvullend bewijs nodig is om therapietrouw te waarborgen (zie 3.3.2). Een positieve IGRA biedt bijkomend bewijs van infectie; dit kan de arts helpen om de patiënt of de ouders van een kind te motiveren om een TPT te accepteren en zich eraan te houden.

De IGRA-test moet binnen de 72 uur genomen worden om een vals positief resultaat van de IGRA te vermijden (54), of beide testen kunnen simultaan uitgevoerd worden.

3.4. HOE DE THT- EN IGRA-TESTRESULTATEN TE INTERPRETEREN?

3.4.1. Interpretatie van THT

3.4.1.a. Risicostratificatie

Het THT-resultaat moet worden gemeten en geregistreerd in millimeters (wanneer er geen induratie is, dient dit genoteerd te worden als 0 mm). Het kan niet eenvoudigweg als positief of negatief worden gelezen. De interpretatie ervan zal een afweging zijn tussen sensitiviteit en specificiteit. Hoewel grotere induraties eerder het gevolg zijn van een tuberculose-infectie moeten de resultaten geïnterpreteerd worden m.b.v. risicostratificatie – cut-offs rekening houdend met TB prevalentie, vaccinatiestatus, immunologische status, medische geschiedenis, screeningscontext en leeftijd. Bij een persoon met een hoog risico op het ontwikkelen van tuberculose (bijvoorbeeld bij PLHIV of andere immuungecompromitteerde personen) moet een kleinere induratediameter ook al als positief worden beschouwd.

De interpretatie van de THT is verschillend bij volwassenen (tabel 4a) t.o.v. bij kinderen (tabel 4b).

Tabel 4a. Algemene criteria voor de THT-interpretatie bij volwassenen

Induration diameter	Interpretation	
< 5 mm	Negatief	
≥ 5 mm	Positief	• HIV-geïnfecteerde personen (onafhankelijk van CD4 + telling en antiretrovirale therapiestatus) • Ernstige immunodepressie, zoals bij solide orgaantransplantatie ontvangers, nierfalen in het eindstadium met of zonder dialyse, immunosuppressieve behandelingen (bijvoorbeeld anti-TNFα behandeling)
5-9 mm	Twijfelachtig	• Personen die recent contact hadden met een besmettelijke tuberculosepatiënt • Personen ouder dan 65 jaar
≥ 10 mm	Positief	• Directe blootstelling aan een besmettelijke tuberculosepatiënt • Personen die het risico lopen actieve tuberculose te ontwikkelen (zie tabel 1 in 3.1.1) • Personen die behoren tot een hoge risicogroep voor tuberculose (zie 3.1.2) (55)
10-14 mm	Twijfelachtig	• Wanneer de persoon geen van de risicofactoren vertoont • Personen die gevaccineerd zijn met BCG in de afgelopen 12 maanden • Personen die herhaaldelijk een BCG-vaccinatie hebben gekregen • Personen gevaccineerd met BCG vanaf een leeftijd van 1 jaar
≥ 15 mm	Positief	

Tabel 4b. Algemene criteria voor de THT-interpretatie bij kinderen

Diameter induratie ⁷⁾	Interpretation	
< 5 mm	Negatief	
≥ 5 mm	Positief	• Kinderen die recent contact hadden met een besmettelijke tuberculosepatiënt • Kinderen met immunodepressieve aandoeningen, waaronder HIV-infectie • Kinderen die immunosuppressieve therapie krijgen, inclusief anti-TNFα behandeling of immunosuppressieve doses van corticosteroiden
≥ 10 mm	Positief	• Kinderen jonger dan 5 jaar die geen van bovenstaande risico's vertonen • Kinderen met een hoog risico voor actieve tuberculose: medische aandoeningen zoals de ziekte van Hodgkin, lymfoom, diabetes mellitus, chronisch nierfalen of ondervoeding. • Kinderen met een hoog risico op blootstelling aan actieve tuberculose: – Geboren, of ouders geboren in een regio met een hoge prevalentie – Reizen naar regio's met een hoge prevalentie
≥ 15 mm	Positief	

7 Het gebruik van verschillende THT cut-offs voor BCG-gevaccineerde en niet-gevaccineerde kinderen is geen universeel beleid. Een recent overzicht van nationale en internationale tuberculoserichtlijnen bij kinderen heeft uitgezonden dat de meeste landen en instanties een induratie-cut-off van 10 mm gebruiken voor alle kinderen, ongeacht de BCG-vaccinatiestatus (28), in overeenstemming met het advies van de WHO. De WHO raadt aan om alle kinderen jonger dan 5 jaar te behandelen voor een tuberculose-infectie na significante blootstelling aan een besmettelijke tuberculosepatiënt, ongeacht het resultaat van de test en ongeacht de BCG-vaccinatiestatus (29), terwijl de 2016 NICE (UK) richtlijn aanbeveelt om alle kinderen voor een tuberculose-infectie te behandelen bij een THT-resultaat van ≥ 5 mm, onafhankelijk het IGRA-resultaat en de BCG vaccinatiegeschiedenis (4).

3.4.1.b. Negatieve screeningresultaten bij contacten

Een negatief TBI-testresultaat dat na minder dan 8 weken na blootstelling verkregen is, wordt als onbetrouwbaar beschouwd voor het uitsluiten van een infectie na een recent contact. Na de infectie is er een anti-allergische fase van 2 tot 12 weken, met een mediaan van 6 tot 8 weken. Desondanks moet TBI-screening niet uitgesteld worden, aangezien non-activiteit tijdens de anti-allergische fase de nulstatus van de persoon bepaalt.

- Bij normale immuniteit moet de test na 8 tot 12 weken na het laatste contact met de indexcasus (24) worden herhaald om de anti-allergische reactie te overschrijden.
- Bij HIV-infectie moet tweestaps-testing vanaf het begin overwogen worden (zie 3.3.5.c). De test herhalen na 8 weken is niet aangewezen. Ongeacht het testresultaat moet preventieve therapie gestart worden (zie 4.1.2.b), maar dit testresultaat moet in het patiëntendossier bewaard worden als referentie voor eventuele toekomstige testen.

Als de eerste test na meer dan 8 weken na blootstelling wordt uitgevoerd, is het niet nodig om de test te herhalen indien er geen kennis is van immunodepressie. In geval van primaire of verworven immunodeficiëntie moet de tweestaps-testing worden uitgevoerd (56) (zie 3.3.5.c.).

De mogelijkheid van een vals negatief resultaat moet altijd overwogen worden.

3.4.1.c. Twijfelachtige THT-resultaten

- Overweeg om een IGRA-test uit te voeren. Deze moet uitgevoerd worden binnen de 72 uur na de plaatsing van de THT. De meest praktische benadering is om alles wat nodig is voor de IGRA gereed te hebben op het moment dat de THT afgelezen moet worden. Indien een IGRA uitgevoerd kan worden, kan het resultaat als definitief beschouwd worden, maar de interpretatie van een negatieve IGRA volgend op een twijfelachtige THT hangt af van het risico op ontwikkeling van actieve TB indien besmet met Mtb (zie tabel 8 in 4.1.1.b).
- Indien de IGRA niet gerealiseerd kan worden binnen 72 uur, dan is het noodzakelijk om 3 maanden te wachten om het amplificatie-effect van de ESAT-6 en CFP-10-antigenen in de THT te laten afnemen.
- Indien er geen IGRA kan afgenomen worden en er ook geen klinische symptomen zijn die wijzen op tuberculose, dan kan de THT best 8 tot 12 weken nadien herhaald worden. Indien de herhaalde test negatief is, dan was dit waarschijnlijk een NTM-infectie. Indien de variatie gelijk is aan of kleiner dan 3 mm kan dit te wijten zijn aan een technische variabiliteit. Indien de variatie gelijk is aan of meer is dan 10 mm moet dit beschouwd worden als een conversie naar een positieve test die follow-up en TPT vereist. Een variatie in THT diameter tussen 4 en 9 mm laat geen definitieve conclusie toe. In zulke gevallen wordt aanbevolen om advies in te winnen van een expert.
- Bij kinderen is er geen categorie ‘twijfelachtig’, aangezien bij deze groep naar maximale sensitiviteit gestreefd wordt.

3.4.1.d. Vals positieve THT-resultaten

- Blootstelling aan NTM of voorafgaande BCG-vaccinatie kan leiden tot een vals positieve THT.
- De absolute impact van NTM is verrassend laag, zelfs bij populaties met een hoge NTM prevalentie. Het relatieve voorkomen van NTM vergeleken met tuberculose is groter in landen met een lage tuberculose maar blijft <5% (57). NTM-reacties zullen daarom enkel relevant zijn als de kans op een tuberculose-infectie erg laag is. In een meta-analyse van 12 onderzoeken bij meer dan 1 miljoen personen, was de frequentie van vals positieve THT's als gevolg van NTM <3% voor een THT groter dan 10 mm. NTM reacties zijn daarom enkel relevant als de kans op een tuberculose-infectie erg laag is. In een review varieerde de absolute prevalentie van vals-positieve THT's vanwege NTM van 0.1% in Montreal of Frankrijk tot een maximum van 2.3% in India (57).
- BCG kan een mogelijke bron zijn van een vals-positieve THT. De kans dat een THT-reactie het gevolg is van een tuberculose-infectie – en niet van BCG vaccinatie – neemt toe als ten minste één van de volgende elementen aanwezig zijn:
 - De grootte van induratie neemt toe;
 - De persoon heeft contact gehad met een besmettelijk indexgeval;
 - De persoon behoort tot een hoge risicogroep voor tuberculose;
 - De persoon komt uit een hoog incidentieland voor tuberculose;
 - De tijdsduur tussen vaccinatie en THT neemt toe.

Bij met HIV geïnfecteerde personen is er bewijs dat aantoont dat het verlies van BCG-geïnduceerde THT-activiteit groter kan zijn dan het verlies van door *M. tuberculosis* geïnduceerde THT-activiteit tijdens HIV-infectie, wat leidt tot minder vals positieve resultaten bij deze patiënten (58).

In landen waar de ziektelast laag is en kinderen voornamelijk niet gevaccineerd zijn met het BCG vaccin, wordt een identieke interpretatie van THT aanbevolen zowel bij kinderen die wel als geen BCG-vaccinatie kregen (59).

- De injectie van tuberculine die de aanbevolen dosis overschrijdt (0.1 ml), een onervaren of bevooroordeelde lezer of een fout bij registratie kan ook de oorzaak zijn van een vals positieve THT.

3.4.1.e. Vals negatieve THT-resultaten

Vals negatieve resultaten kunnen 2 hoofdoorzaken hebben: een technische oorzaak (suboptimale uitvoering) en een biologische oorzaak, zoals beschreven in tabel 5.

Tabel 5. Oorzaken van vals negatieve THT's	
Technisch (corrigeerbaar)	
Tuberculinemateriaal	• Verkeerde opslag (blootstelling aan licht gedurende meer dan 24 uur boven 8°C) • Contaminatie, onjuiste verdunning of chemische denaturatie
Administratie	• Injectie van te weinig tuberculine of te diep (zou intradermaal moeten zijn) • THT binnen 2-12 weken na blootstelling aan TB (anti-allergische fase)
Lezing	• Onervaren of bevooroordeelde lezer • Fout bij registratie
Biologisch (niet corrigeerbaar)	
Infecties	• Actieve tuberculose (vooral geavanceerde, zoals levensbedreigende meningitis of gedissemineerde TB bij kinderen) • Andere bacteriële infectie (typhoid fever, tyfus, brucellose, lepra, kinkhoest) • HIV-infectie (voornamelijk wanneer CD4+ telling < 200) • Andere terugkerende of recente virale infecties (influenza, mazelen, bof, varicella) • Schimmelinfecties (Zuid-Amerikaanse blastomycose)
Recente vaccinatie (met een levend virus)	• Mazelen, bof, rodehond, polio, varicella, gele koorts en levend-verzwakte griep (het geïnactiveerde griepvaccin dat vaak gebruikt wordt in België heeft geen invloed op het resultaat van de THT). → Bij vaccinatie moet men minstens 6 weken wachten vooraleer een THT te laten plaatsen (61).
Immunosuppressiva	• Hoge dosis corticosteroïden, TNFα-remmers, anti-CD52, anti-CD20 en andere soortgelijke medicatie
Metabole ziekten	• Ongecontroleerde diabetes, chronisch nierfalen, ernstige ondervoeding, stress (chirurgie, brandwonden)
Ziekten van lymfoïde organen	• Lymfoom, chronische lymfatische leukemie, sarcoïdose
Leeftijd	• Kinderen < 6 maanden; ouderen ($\geq$ 65 jaar)

3.4.1.f. Conversie van een THT

Er is enkel sprake van een conversie (virage) van een THT wanneer: de persoon van een negatieve naar een positieve test gaat gedurende een periode van minder dan 2 jaar en het verschil in induratie tussen de twee testen minstens 10 mm is wanneer dezelfde dosis en type tuberculine gebruikt werden.

Conversie doet zich voor in volgende 2 situaties:

- Een eerste negatieve test wordt gevolgd door een positieve test binnen de 2 tot 12 weken na het contact met de besmettelijke indexcasus;
- In de context van een negatieve test die na seriële testing positief wordt.

Conversie van de THT bewijst een recente blootstelling die leidde tot infectie met als gevolg een groot risico voor het ontwikkelen van actieve tuberculose.

3.4.1.g. Reversie van de THT

Wanneer een positieve THT wordt gevolgd door een negatieve THT is dit waarschijnlijk te wijten aan een verandering in immuniteit. De reactie op tuberculine kan verminderen na een afname van de immuniteit gerelateerd aan leeftijd of ziekte of het volgen van immunosuppressieve therapieën.

In het geval van opeenvolgende testen kunnen veranderingen in induratie voorkomen, maar de oorzaak hiervan blijft ongekend.

Er moet opgemerkt worden dat een vals positieve THT van ≥ 10 mm die optreedt na blootstelling van NTM of BCG sneller kan verdwijnen dan een werkelijke TBI.

3.4.1.h. Booster-effect van de THT

Sommige personen met Mtb kunnen een negatieve reactie vertonen op de THT als er veel jaren zijn verlopen sinds ze besmet raakten en als hun cel-gemedieerde immuniteitsreactie uitgedoofd is. Ze kunnen een positieve reactie vertonen op een volgende THT omdat de initiële test hun reactiemogelijkheid heeft gestimuleerd, waarschijnlijk als resultaat van een aanwakking van een uitgedoofde cel-gemedieerde immuniteit, gelijkaardig aan de anamnesticke serologische respons. Dit effect kan ook voorkomen na een infectie met NTM of na een vaccinatie met BCG (30). Dit wordt gewoonlijk het “booster-effect” genoemd.

Boosting kan foutief geïnterpreteerd worden als een THT-conversie (verandering van negatief naar positief in een periode van minder dan 2 jaar). Om deze reden kan een herhaling van de THT overwogen worden op het moment van de initiële testing van personen die periodiek getest zullen worden (bv. gezondheidswerkers) of van oudere personen met hoog risico op actieve TB ziekte. Als het initiële resultaat in het kader van periodieke screening positief is, beschouw de persoon dan als geïnfecteerd bij aanvang, evalueer en behandel volgens de richtlijn. Als de eerste test negatief is, moet de THT herhaald worden na 2 weken tijd. Als de tweede test positief is, beschouw de persoon dan als geïnfecteerd en evalueer en behandel volgens de richtlijn; als beide testen negatief zijn, beschouw de persoon dan als niet geïnfecteerd en noteer de THT als negatief bij aanvang.

De grootte van de induratie van de tweede THT gecombineerd met de toename in induratie in vergelijking met de eerste THT kan helpen om boosting van conversie te onderscheiden. Bijvoorbeeld, boosting wordt gedefinieerd als een tweede reactie van ≥ 10 mm en een toename van minstens 6 mm, maar alternatieve criteria, gebaseerd op de prevalentie van boosting in een bepaalde populatie, worden voorgesteld (62). Over het algemeen geldt dat hoe groter de induratie en hoe groter de toename, hoe meer waarschijnlijk het om een conversie gaat. De volgende overwegingen kunnen ook helpen:

- Boosting is maximaal als het interval tussen de eerste en de tweede test tussen de 1 en 5 weken is, en wordt veel minder frequent als het interval slechts 48 uur is of meer dan 60 dagen, hoewel boosting nog gezien wordt één of meerdere jaren na een eerste negatieve THT.

- De incidentie van boosting stijgt met de leeftijd, vanwege “immunosenescence” (de algemene veroudering met daardoor verminderde algemene immuunreactiviteit) (62). Bij geriatrische patiënten in België werd het voorkomen van “uitdoving” geschat op 24-34% in de leeftijdsgroep 65 tot 74 jaar en 39-56 % in de leeftijdsgroep 75 tot 84 jaar (63). Het is essentieel dat alle oudere personen (≥ 65 jaar) die een THT ondergaan, opnieuw getest worden binnen de 2 weken na een initiële negatieve respons (induratie < 10 mm), om vals negatieve reacties te herkennen.
- Boosting is meer waarschijnlijk wanneer het testen gebeurde in een context waar er geen verdenking is op blootstelling.

De klinische context is ook belangrijk. Als de voordelen van een TPT opwegen tegen de risico's (bijvoorbeeld als een persoon die een anti-TNF α -behandeling nodig heeft, een verhoogde THT-reactie vertoont) zal de clinicus meer geneigd zijn om richting conversie te denken en de TPT starten.

3.4.2. Interpretatie van de IGRA

Om de **waarschijnlijkheid van een TBI** in te schatten is er een combinatie nodig van epidemiologische, historische, medische en diagnostische bevindingen die in acht moeten genomen worden bij het interpreteren van de IGRA-resultaten.

3.4.2.a. Interpretatie van de QuantiFERON®-TB Gold-Plus test (QFT®-Plus)

Het laboratorium voert een ELISA-test uit om de IFN- γ waarden (IE/ml) van de QFT®-Plus test in elke tube te meten (zie bijlage B2.2). Gebruik makend van software geleverd door de QFT®-Plus fabrikant, zal het laboratorium tot een positief, negatief of onbepaald resultaat komen op basis van de metingen die waargenomen worden in de 4 buizen (zie tabel B2 in bijlage B2.2). Wanneer het resultaat onbepaald is, moet de test herhaald worden, tenzij er twijfel bestaat over de immuunstatus van de patiënt. Indien dit het geval is, moet eerst een lage lymfocytentelling uitgesloten worden.

Indien het resultaat positief of negatief is, moet dit voorzichtig geïnterpreteerd worden. Gelijkaardig aan de THT, die een zone met twijfelachtige resultaten heeft, is er een grijze of borderline-zone (64) rond de grenswaarde van 0.35 IE/ml gebruikt door de QFT®-Plus software. Om deze reden moet het labo steeds de waarden communiceren die geobserveerd worden in de 2 testbuizen TB1 en TB2. Deze waarden kunnen worden geïnterpreteerd op basis van tabel 6.

Tabel 6. Interpretatie van geldige QFT®-Plus testresultaten					
Interpretatie	Waarde geobserveerd in TB1 of TB2				
	< 0.2	0.2-0.35	0.35	0.35-0.7	> 0.7
	Negatief	Borderline negatief	Cut-off (grenswaarde)	Borderline positief	Positief

Het wordt aanbevolen om de test te herhalen bij een borderline-positief of borderline-negatief resultaat.

3.4.2.b. Interpretatie van de T-SPOT ®.TB test

In het laboratorium worden het aantal “spots” (IFN- γ producerende cellen) geteld in 4 “wells” (zie bijlage B2.3). Wanneer de telling in de Nil Control of in de Positive Control een ongeldig resultaat aangeeft (zie figuur B1 in bijlage B2.3), zou er een nieuw staal afgenomen moeten worden en getest. Een geldig resultaat moet geïnterpreteerd worden door naar het verschil te kijken dat men kan zien tussen de telling in de Panel A en Panel B vakjes (wells) en de Nil Control. Het resultaat wordt aangegeven als positief, borderline (grenswaarde) of negatief, zoals aangegeven in tabel 7.

Tabel 7. Interpretatie van geldige T-SPOT ®.TB testresultaten			
Panel A min Nil	Panel B min Nil		Interpretatie
Eén of beiden hebben ≥ 8 “spots”		→	Positief
Hoogste aantal in beiden is 5,6 of 7 spots		→	Borderline
Beiden hebben samen ≤ 4 spots		→	Negatief

In het geval van een Borderline resultaat, zou een nieuw staal afgenomen en getest moeten worden.

3.4.2.c. Negatieve screeningsresultaten bij contacten

- Indien de initiële test uitgevoerd werd minder dan 8 weken na gekende blootstelling: herhaal de test 8 tot 12 weken na het laatste contact om de pre-allergische fase te overwinnen. In het geval van immunodeficiëntie is herhaling van de test niet geïndiceerd en zal preventieve therapie opgestart worden onafhankelijk van het testresultaat.
- Indien de initiële test uitgevoerd werd na 8 weken na de gekende blootstelling: het is niet nodig de test te herhalen als er geen kennis is van immuundepressie. In het geval van immunodeficiëntie: overweeg de test te herhalen op individuele basis (case by case), bij voorkeur op een moment waarop de immuunsuppressie het laagst zou zijn.

ONDSCHIED TUSSEN ONBEPAADE, ONGELDIGE EN BORDERLINE RESULTATEN VAN IGRA-

Als het testresultaat niet toelaat een conclusie te trekken, zal het laboratorium het resultaat ingeven als *onbepaald* bij de QFT®-Plus test (zie bijlage B2.2.3) of *ongeldig* bij de T-SPOT®.TB test (zie bijlage B2.3).

Borderline is een interpretatie door de clinicus, gebaseerd op de testresultaten zoals door het laboratorium meegedeeld (zie tabel 6 en 7).

3.4.2.d. Onbepaalde, ongeldige (invalid) en borderline IGRA-resultaten

Als het resultaat van de QFT®-Plus test *onbepaald* aangeeft, zou de test herhaald moeten worden tenzij er twijfel is over de immuunstatus van de patiënt. In dit geval moet eerst een lage lymfocytentelling uitgesloten worden.

Indien de T-SPOT®.TB test *ongeldig* als resultaat aangeeft, zou een nieuw staal moeten genomen worden en getest.

Wanneer het resultaat van de QFT®-Plus test of de T-SPOT®.TB test *Borderline* aangeeft, moet overwogen worden om de IGRA na 8 weken te herhalen (om er zeker van te zijn dat een potentiële pre-allergische fase overlopen werd).

Als de tweede test nog steeds geen duidelijk resultaat geeft, moeten alle vereiste klinische onderzoeken gebeuren om actieve tuberculose uit te sluiten. Verwijzing naar een specialist kan nodig zijn. Zolang geen beslissing werd genomen, blijft voorzichtige follow-up nodig en moet de patiënt alle nodige informatie ontvangen en weten wanneer hij medische hulp moet zoeken.

3.4.2.e. Vals positieve IGRA-resultaten

- Vier NTM (*Mycobacterium marinum*, *kansasii*, *szulgai* and *flavescens*) bevatten de genen die coderen voor ESAT-6 en CFP-10 en kunnen vals positieve resultaten veroorzaken.
- Zowel immunologische als technische fenomenen kunnen de reproduceerbaarheid van IGRA beïnvloeden en tot vals positieve resultaten leiden.

3.4.2.f. Vals negatieve IGRA-resultaten

- In geval van immuundepressie zoals HIV-infectie en immuunsuppressieve therapie, kan de sensitiviteit van de IGRA verminderen. Lage CD4+ tellingen zijn geassocieerd met minder duidelijke IGRA-resultaten. In dat geval zou de test moeten herhaald worden om technische oorzaken te onderscheiden van echte anergie.
- De sensitiviteit van de IGRA kan ook beïnvloed worden door een anergie te wijten aan actieve tuberculose.
- Zowel immunologische als technische fenomenen (64) kunnen de reproduceerbaarheid van IGRA's beïnvloeden en leiden tot vals negatieve resultaten.
- Buiten het mazelen-vaccin, werd het effect van vaccins met levende kiemen op de IGRA-resultaten nog niet bestudeerd, maar in theorie zou dat gelijkaardig kunnen zijn aan het effect op THT-resultaten. Bij gebrek aan data wordt aanbevolen om hetzelfde tijdsinterval te hanteren voor alle andere levende kiemen vaccins als tussen een mazelen vaccinatie en THT of IGRA. Dit betekent dat men minstens 6 weken na de vaccinatie moet wachten om te testen met IGRA of THT(60).

3.4.2.g. Booster-effect bij IGRA

- Er bestaat geen booster-effect na eerdere IGRA-testen.
- Het IGRA-resultaat kan versterkt worden door een vorige THT, omdat ESAT-6 en CFP-10 opgenomen zijn in tuberculine (65). Deze reactie verschijnt na 72 uur en verdwijnt binnen 3 maanden (65). Het wordt aanbevolen om de IGRA-test uit te voeren binnen de eerste 72 uur na toediening van de THT. Indien een IGRA die uitgevoerd wordt na meer dan 72 uur negatief is, kan dit beschouwd worden als een weergave van de werkelijke situatie. Bij een positieve IGRA is het daarentegen niet zeker of dit een echt positief resultaat is of het effect van de THT. Om zeker te zijn, is het nodig om de IGRA 3 maanden na de THT te herhalen.

3.4.2.h. Conversies (virages) en reversies van de IGRA

- Conversies en reversies kunnen bij herhaalde IGRA's nog frequenter voorkomen dan bij de THT. Er is geen duidelijk vastgelegde cut-off waarde om onderscheid te maken tussen echte conversies/reversies en variaties te wijten aan de immunologische status of technische variaties. Dit bemoeilijkt sterk de interpretatie van de variabiliteit van de IGRA-resultaten.
- Reversies komen het meest frequent voor wanneer de waarden van de vorige test zich juist boven de afkapwaarden bevinden, of bij discordante resultaten (THT- / IGRA+).
- De tijd voor een IGRA om te converteren blijft ongekend. Heel waarschijnlijk is de pre-allergische periode gelijkaardig aan die van de THT, en de meeste conversies zullen optreden binnen de 8 tot 12 weken na contact. Er werden echter ook conversies beschreven die zich voordeden meer dan 3 maanden na contact.
- Vanwege de variabiliteit van herhaalde IGRA's wordt seriële testing niet aanbevolen. Het blijft belangrijk om een gepaste klinische follow-up te verzekeren.

3.4.2.i. Reproduceerbaarheid van de IGRA-testen

Niettegenstaande de gestandaardiseerde techniek kan de variabiliteit van de IGRA leiden tot vals positieve en vals negatieve resultaten. IGRA-variabiliteit kan verschillende oorzaken hebben. Pre-analytische factoren (bloedafname, transport van bloedstalen), technische factoren en de hoeveelheid bloed aanwezig in de tubes, intra- en inter-laboratorium variaties en intra-individuele variaties (64).

4. BEHANDELING VAN TUBERCULOSE INFECTIE

4.1. WIE MOET BEHANDELD WORDEN VOOR TBI? ^[8]

4.1.1. Algemene houding

Behandeling van TBI is essentieel voor de bestrijding en eliminatie van TB, aangezien dit het risico aanzienlijk vermindert dat een infectie evolueert naar ziekte. De momenteel beschikbare preventieve behandelingsregimes hebben een werkzaamheid die varieert tussen 60 en 90%. De bescherming van deze behandelingen kan in lage-endemische landen, zoals België, tot 19 jaar aanhouden (11).

De beslissing om TBI te behandelen dient gebaseerd te zijn op een uitgebreide evaluatie van de individuele context en een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen van TPT, en mag niet uitsluitend steunen op testresultaten.

Indien de THT of de IGRA positief is, wordt behandeling sterk aanbevolen. Dit geldt in het bijzonder voor populaties met een hoog risico op blootstelling en/of een verhoogd risico op het ontwikkelen van TB na infectie (zie tabel 1 in hoofdstuk 3.1.1). Dit omvat:

- recente contacten van TB-patiënten,
- kinderen jonger dan 5 jaar,
- HIV-positieve patiënten,
- immuungecompromitteerde patiënten,
- patiënten die starten met TNF- α -inhibitoren,
- patiënten met fibro-cystische letsels,
- THT-conversie in het kader van systematische screening bij gezondheidswerkers.

Het gebruik van zowel THT als IGRA bij TBI-screening is beperkt tot specifieke situaties en leidt vaak tot discordante resultaten (66). Ofwel wordt een IGRA toegepast in het kader van een twijfelachtige THT (zie 3.4.1.c), ofwel wordt tweestapstesten gebruikt om de sensitiviteit of specificiteit te verhogen. Indien beide testen zijn uitgevoerd en discordante resultaten worden bekomen (zie tabel 8), moet men overwegen:

- a. Een klinische evaluatie, inclusief medische voorgeschiedenis, ter ondersteuning van de interpretatie van de resultaten.
- b. Indien de voorgeschiedenis geen recente BCG-vaccinatie vermeldt en één van beide testen positief is, moet TPT overwogen worden indien het risico op TB hoog is (bijv. immunodeficiëntie, recent contact ...).

8 TB infectie (TBI) is de nieuwe WHO terminologie voor LTBI.

- c. Bij BCG-gevaccineerde personen moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een vals-positief THT-resultaat (voor meer informatie zie 3.4.1.d).

Tabel 8. Richtlijnen voor de interpretatie van TBI-screening wanneer zowel de resultaten van de THT als IGRA beschikbaar zijn ⁽⁶⁷⁾

	Risico op het ontwikkelen van actieve ziekte indien besmet met Mtb						
	Hoog (zie tabel 1)			Laag			
	IGRA positief	IGRA negatief	IGRA twijfelachtig	IGRA positief	IGRA negatief		IGRA twijfelachtig
					Volwassenen	Kinderen	
THT positief	Overweeg TPT			Overweeg TPT	TPT is niet nodig	Overweeg NTM. Vraag advies van specialist	Herhaal IGRA of baseer interpretatie op basis van THT resultaat
THT twijfelachtig	Overweeg TPT	Herhaal THT	Overweeg behandeling voor TBI	Overweeg behandeling voor TBI	Behandeling voor TBI is niet nodig		Herhaal IGRA
THT negatief	Overweeg TPT	TPT is niet nodig, behalve bij immuun-depressieve contacten	Herhaal IGRA of baseer interpretatie op resultaat van THT	Raadpleeg een tuberculose-specialist om al dan niet een TPT op te starten	Behandeling voor TBI is niet nodig		

4.1.2. Aanpak in specifieke situaties

4.1.2.a. Kinderen (2) (7) (68)

- Omdat kinderen met een positieve TBI-test gezien hun leeftijd recent besmet zijn, is het voor hen essentieel om preventieve behandeling te krijgen (zie tabel 2 in 3.1.1).
- Een kind jonger dan 5 jaar dat blootgesteld werd aan een geval van pulmonale TB, met een negatieve TBI-test zou “profylaxe tijdens de vensterperiode” moeten krijgen, totdat een adequate klinische evaluatie (voorgeschiedenis, symptomen, radiologie en microbiologische onderzoeken indien nodig) actieve TB bij het kind heeft uitgesloten.
Acht tot twaalf weken na de meest recente blootstelling zou het kind opnieuw moeten getest worden. Bij kinderen jonger dan 6 maanden oud moet deze nieuwe testing uitgesteld worden totdat het kind ouder is dan 6 maanden. Als na de tweede test TBI werd uitgesloten kan de TBI “profylaxe” gestopt worden.
- Bij immuungecompromitteerde kinderen wordt onmiddellijk een volledige preventieve behandeling opgestart, onafhankelijk van het resultaat van de eerste TBI-test. Een tweede test is niet nodig.

“Profylaxe tijdens de vensterperiode” is de praktijk om TBI-negatieve contacten van TB-gevallen te behandelen met preventieve therapie gedurende de vroege periode wanneer de TBI-test nog niet positief zou kunnen zijn. “Profylaxe tijdens de vensterperiode” voorkomt de snelle progressie naar actieve TB onmiddellijk na infectie (wat bij kinderen vaker voorkomt).

4.1.2.b. Personen die leven met HIV (PLHIV)

- Indien de TBI-test positief is: schrijf TPT voor.
- Indien de TBI-test negatief is: er is geen nood om TPT voor te schrijven, tenzij de HIV-persoon een contact is van een besmettelijke tuberculosepatiënt (zie 3.1.4.c). Een volledige TPT moet voorgeschreven worden zonder de TBI-test te herhalen na 2 maanden.
- Indien testresultaten tegenstrijdig zijn: overweeg TPT indien één van de testen positief is en er een hoog risico bestaat voor de aanwezigheid van TB (zie tabel 1).

4.1.2.c. Zwangerschap, postpartum en borstvoeding

- Zwangerschap verhoogt het risico op progressie naar tuberculose en, indien ziekte optreedt, bestaat er een risico op ongunstige maternale en foetale uitkomsten. Zwangerschap sluit vrouwen niet uit van het ontvangen van TPT (5).
- Overweeg onmiddellijke TPT, nadat tuberculose is uitgesloten, bij vrouwen die HIV-geïnficeerd zijn of een recent contact hadden, en volg hen nauwgezet op.
- Borstvoeding is niet gecontra-indiceerd bij vrouwen die (niet-MDR) TPT nemen.
- Ongeveer 3% van de maternale dosis wordt uitgescheiden in de moedermelk. De hoeveelheid INH in moedermelk is onvoldoende voor TPT van pasgeborenen of zuigelingen met TBI.

4.1.2.d. Aanwezigheid van fibrotische letsels op RX-thorax

Zoals bij andere vormen van TBI moet het voordeel van een TPT afgewogen worden tegen het risico op geneesmiddelentoxiciteit, therapieontrouw en de mogelijkheid dat fibrotische letsels op actieve tuberculose zouden kunnen wijzen. Het lifetime risico van reactivatie kan gestratificeerd worden per leeftijd en, indien beschikbaar, per THT diameter (met een diameter ≥ 15 mm die een hoge kans op reactivering indiceert) (38). In het algemeen indiceert een jongere leeftijd een hoger risico op reactivering en actieve tuberculose moet dan uitgesloten worden. Indien er geen actieve TB wordt gevonden, kan men TPT starten. Met stijgende leeftijd daalt het risico op reactivering, maar stijgt het risico op neveneffecten van de medicatie. De behandelende arts moet het risico van een TPT afwegen tegen de omvang van de letsels.

4.1.3. Preventieve behandeling bij contacten van MDR-TB

De WHO beveelt een behandelingsschema van 6 maanden levofloxacin aan als TPT-optie voor personen die blootgesteld werden aan MDR-tuberculose (5). Levofloxacin is het voorkeursfluoroquinolone boven moxifloxacin.

Vooraleer een regime van 6 maanden levofloxacin wordt opgestart, dient men:

- actieve TB-ziekte uit te sluiten,
- de baten en risico's van TPT af te wegen, rekening houdend met leeftijd, mogelijke toxiciteit of interacties en comorbiditeiten,
- resistentie tegen fluoroquinolonen bij het indexgeval uit te sluiten.

Indien het indexgeval een pre-XDR-profiel vertoont of wanneer levofloxacin geen optie is, wordt aanbevolen contact op te nemen met de BELTA-TBnet expertgroep voor een alternatief behandelingsschema^[9].

9 info@belta.be

4.2. BEHANDELINGSSCHEMA'S VOOR TBI

4.2.1. Algemene aandachtspunten

De WHO beveelt verschillende mogelijke behandelingsschema's aan voor TPT (5).

De combinatie isoniazide (INH) + rifapentine (P) is in België niet beschikbaar ^[10].

Voor personen die blootgesteld zijn aan sensibele tuberculose, onderscheidt de WHO in grote lijnen twee categorieën van preventieve behandelingsschema's:

- de kortere, op rifampicine (RMP) gebaseerde schema's (3 RH en 4 R),
- en de monotherapie met isoniazide (6 H) (5).

Het vergelijkend bewijs voor deze twee categorieën van TPT-schema's is afkomstig uit meta-analyses uitgevoerd in 2014 (69) en geactualiseerd in 2017 (70). Deze analyses vonden geen duidelijke superioriteit van een bepaald schema wat betreft werkzaamheid, hoewel de beschikbare data beperkt was door het geringe aantal directe vergelijkingen tussen de behandelingen. De 3–4 maanden durende RMP-regimes gingen wel gepaard met minder hepatotoxiciteit dan de 6–9 maanden durende INH-regimes, maar de bewijskwaliteit werd als laag beoordeeld. Een belangrijk voordeel van de RMP-schema's is het gedocumenteerde 20% hogere voltooiing van de behandeling, waarschijnlijk toe te schrijven aan de kortere behandelingsduur.

Bij het gebruik van RMP moet rekening gehouden worden met het profiel van geneesmiddelen-interacties. RMP induceert sterk verschillende metabole pathways, in het bijzonder de cytochroom P450-enzymen (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP1A2) en de UDP-glucuronosyltransferasen (UGT's). Deze interacties kunnen de werkzaamheid van talrijke gelijktijdig toegediende geneesmiddelen aanzienlijk verminderen. Dit is vooral relevant bij specifieke patiëntengroepen, zoals vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken of personen onder antiretrovirale therapie, waarbij deze interacties een belangrijke impact kunnen hebben op de therapeutische keuzes.

Bij zwangere patiënten kunnen zowel RMP als INH gebruikt worden, maar er zijn specifieke risico's waarmee rekening gehouden moet worden: een verhoogde kans op hepatotoxiciteit bij beide geneesmiddelen en het risico op trombocytopenie bij gebruik van RMP in de late zwangerschap.

De combinatie van RMP en pyrazinamide (PZA) werd verlaten omwille van het verhoogde risico op hepatotoxiciteit (71) (72) (73).

10 Rifapentine, een rifamycine met een serumhalfwaardetijd die vijfmaal langer is dan die van RMP, kan worden toegediend als wekelijkse dosis gedurende 3 maanden (3 HP) of als dagelijkse dosis gedurende 1 maand (1 HP) (102). Dit zou een meerwaarde kunnen bieden, in het bijzonder het 1 HP-schema omwille van de korte duur. Voor het 1 HP-schema is echter bijkomend bewijs nodig alvorens het universeel kan worden aanbevolen.

4.2.2. Aanbevolen schema's voor tuberculose preventieve therapie (TPT) in België

Sinds 1 mei 2024 wordt behandeling met rifampicine (RMP) in België ook terugbetaald voor TBI onder dezelfde voorwaarden als voor TB-ziekte (<https://www.cbip.be/nl/ampps/3301?cat=a>)

Daardoor zijn zowel de kortere, op RMP gebaseerde schema's als het monotherapie-regime met isoniazide (INH) beschikbaar voor preventieve behandeling, en worden beiden nu gedekt door de ziekteverzekering.

Bij het selecteren van een geschikt behandelingsschema dienen artsen rekening te houden met de kenmerken van de patiënt die TPT nodig heeft, om te verzekeren dat de behandeling niet alleen wordt opgestart, maar ook voltooid. Alle voorgestelde schema's kunnen in zelftoediening worden uitgevoerd. Directly Observed Therapy (DOT) kan de therapietrouw verbeteren, maar de inspanning, tijd en kosten die dit met zich meebrengt moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen het te verwachten voordeel.

De in België aanbevolen TPT-schema's zijn weergegeven in tabel 9:

Tabel 9. TBI behandelingsschema's aanbevolen in België	
Behandelingsschema	Indicatie
3RH (dagelijks RMP en INH gedurende 3 maanden)	Aanbevolen voor iedereen; sterk aanbevolen bij kinderen
4R (dagelijks RMP gedurende 4 maanden)	Bv. indien de stam van het indexgeval resistent is tegen INH, of bij jonge kinderen waarbij toediening van 2 middelen problematisch kan zijn ^[11]
6H (dagelijks INH gedurende 6 maanden)	Indien het indexgeval monoresistent is tegen RMP; om RMP-geneesmiddeleninteracties te vermijden, bv. met orale anticonceptiva
6 maanden levofloxacin	Wanneer het indexgeval MDR-TB is en resistentie tegen fluoroquinolone werd uitgesloten

Tabel 10 geeft de aanbevolen doseringen van INH, RMP en levofloxacin.

INH en RMP zijn in België commercieel beschikbaar onder de namen Nicotibine® (isoniazide) en Rifadine® (rifampicine). Verdere informatie over deze geneesmiddelen is beschikbaar op de website van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI/CBIP)^[12] onder 11.1.8.1 (isoniazide), 11.1.8.2 (rifampicine) en 11.1.5 (levofloxacin).

11 Dispergeerbare RH Fixed Drug Combinations zijn niet beschikbaar in België.

12 http://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=10355&trade_family=23382 (Vlaams)
http://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=10355&trade_family=23382 (Frans)

Tabel 10. Aanbevolen behandelingsdosis (9)

Geneesmiddel	Dosis per lichaamsgewicht		Maximum dosis
	Kind	Volwassene	
Dagelijks INH	10 mg/kg (range 7-15 mg) ^[13]	5 mg/kg	300 mg
Dagelijks RMP	15 mg/kg (range 10-20 mg)	10 mg/kg	600 mg
Dagelijks levofloxacin	Range 15-20 mg/kg/day 5-9 kg: 150 mg/day; 10-15 kg: 200-300 mg/day; 16-23 kg: 300-400 mg/day; 24-34 kg: 500-750 mg/day	< 46 kg: 750 mg ≥ 46 kg: 1 g	1 g

De doseringen zijn dezelfde voor zowel mono- als bitherapie. Toediening dient te gebeuren op een lege maag.

Bij kinderen moet de dosering regelmatig worden aangepast in functie van het veranderende lichaamsgewicht. Magistrale bereidingen in capsules hebben de voorkeur boven siropen. De inhoud van de capsule kan worden gemengd met een kleine hoeveelheid zachte voeding die weinig vet of zuivel bevat (bv. appelmoes).

4.2.3. Specifieke patiëntengroepen

4.1.2.a. Vrouwen en zwangerschap

- RMP mag niet worden gebruikt bij vrouwen die ervoor kiezen om, na counseling, orale anticonceptiva te blijven gebruiken.
- Tijdens zwangerschap en post-partumperiode:
 - Zowel RMP-gebaseerde schema's als INH-schema's kunnen worden voorgeschreven.
 - Strikte monitoring op hepatotoxiciteit is noodzakelijk.
- Indien RMP wordt gebruikt in de late zwangerschap:
 - Toediening van vitamine K aan moeder en kind post partum ter vermindering van het bloedingsrisico.

4.1.2.b. Patiënten met HIV

- Indien INH niet kan worden gebruikt, dient advies te worden ingewonnen bij een expert over alternatieve antiretrovirale schema's.
- RMP-bevattende schema's moeten met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten onder antiretrovirale therapie: controleer altijd op geneesmiddeleninteracties (Liverpool HIV Interactions website: <https://www.hiv-druginteractions.org/>)

13 Sommige richtlijnen (MMWR) suggereren de mogelijkheid om tot 20 mg/kg te gaan.

4.1.2.c. Wanneer INH-behandeling wordt voorgeschreven

Vitamine B6 (pyridoxine) suppletie aan **2 mg/kg/dag** wordt aanbevolen voor specifieke groepen:

- zwangere vrouwen,
- kinderen onder borstvoeding,
- patiënten met een ontoereikend dieet,
- adolescenten,
- patiënten met alcoholmisbruik.

Aangezien pyridoxine in monotherapie niet langer beschikbaar is in België, wordt Befact® gebruikt, dat 250 mg B6 bevat samen met andere vitaminen.

Aanbevolen dosering:

- volwassenen: 1 tablet per week,
- kinderen 1–12 jaar: ½ tablet per week,
- kinderen < 1 jaar: ¼ tablet per week.

4.3. VOOR HET STARTEN VAN TUBERCULOSE PREVENTIEVE THERAPIE (TPT)

Voordat een TPT gestart wordt, moet actieve tuberculose uitgesloten worden, en zeker als er fibrotische laesies gevonden werden op de RX-thorax. Een klinisch onderzoek, met inbegrip van de beoordeling van symptomen of signalen van actieve tuberculose (o.a. hemoptoe, hoesten, koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies) en een RX-thorax, met indien nodig aanvullende radiologische en microbiologische onderzoeken moeten worden uitgevoerd, om actieve TB (pulmonaal of extrapulmonaal) uit te sluiten.

TPT mag niet worden opgestart bij kinderen die symptomen vertonen die compatibel zijn met tuberculose (zoals koorts, gewichtsverlies of onvoldoende gewichtstoename), zonder vooraf een grondig onderzoek te verrichten om actieve TB uit te sluiten (in het bijzonder extrapulmonale TB, zoals viscerale lymfadenopathie of meningitis).

Het is essentieel dat dit diagnostisch onderzoek gebeurt vóór de start van TPT, om te vermijden dat resistentie ontstaat bij een patiënt die mogelijk reeds tuberculose heeft. Indien deze onderzoeken geen actieve tuberculose aantonen, kan TPT worden opgestart op voorwaarde dat therapietrouw wordt verwacht en het risico op het ontwikkelen van tuberculose groter wordt geacht dan het risico op toxiciteit van de TPT-geneesmiddelen.

Als de behandelend arts twijfelt aan de therapietrouw van het individu, moeten het risico en het voordeel van behandeling afgewogen worden tegen het risico van resistentieontwikkeling wanneer actieve TB zich zou ontwikkelen gedurende de inadequate behandeling (4). Er moet een risicoanalyse uitgevoerd worden om de kans op therapieontrouw te evalueren. Als de patiënt beschouwd wordt als hebbende een hoog risico op de ontwikkeling van TB maar er zijn twijfels over de therapietrouw van de patiënt, moet een kort regime onder strikt toezicht overwogen worden.

Contra-indicaties voor de TPT moeten uitgesloten worden, zoals overgevoeligheid aan het gekozen schema én ernstig leverfalen. Baseline labotesten voor de meting van lever enzymen en bilirubine worden enkel aanbevolen voor personen met:

- historiek van leverlijden
- regelmatig gebruik van alcohol
- intraveneus drugsgebruik
- chronisch leverlijden
- HIV-infectie
- leeftijd boven de 35 jaar (74)
- zwangerschap of de onmiddellijke postpartum periode (d.w.z. binnen 3 maanden na de bevalling).

Voor personen met abnormale baseline testresultaten, zou een routinematig periodiek labo-onderzoek moeten uitgevoerd worden, afhankelijk van het oordeel van de behandelende arts (bv. maandelijks aan het begin van de behandeling).

Alvorens een behandeling op basis van INH op te starten, is het verstandig om de overblijvende G6PD activiteit te meten om te kijken of een mogelijk G6PD-tekort een probleem zou kunnen zijn (75).

Indien het antibiogram bekend is van het indexgeval, controleer dan of er gevoeligheid is van de stam voor INH en RMP.

4.4. FOLLOW-UP TIJDENS BEHANDELING

4.4.1. Routine monitoring

Regelmatige klinische opvolging van personen die TPT ontvangen, via een **maandelijkse consultatie** bij een zorgverlener, is van groot belang om actieve TB uit te sluiten, therapietrouw te verzekeren en bijwerkingen van de geneesmiddelen tijdig op te sporen.

De voorschrijvende arts moet het doel en de rationale van TPT duidelijk uitleggen en het belang benadrukken van het volledig afwerken van de behandeling. Patiënten die TPT krijgen, dienen geïnstrueerd te worden hun zorgverlener te contacteren bij het optreden van symptomen zoals paraesthesieën, anorexie, nausea, braken, abdominale ongemakken, persisterende vermoeidheid of zwakte, donkergekleurde urine, ontkleurde stoelgang of icterus.

De arts moet daarnaast actief toezicht houden op mogelijke nevenwerkingen, zoals neurotoxiciteit en hepatotoxiciteit, en een klinische evaluatie verrichten om TB uit te sluiten indien tijdens TPT symptomen ontstaan die in die richting wijzen.

Maandelijkse bloedcontroles worden aanbevolen ter opvolging van hepatotoxiciteit bij patiënten met reeds verhoogde leverwaarden bij aanvang, chronische leverziekte, HIV, zwangerschap of postpartumperiode, alcoholmisbruik of intraveneus druggebruik.

4.4.2. Therapietrouw verzekeren

Therapietrouw varieert sterk (van 6 tot 94%) volgens risicogroep. In het algemeen toont de literatuur een lagere compliance bij gevangenen en immigranten vergeleken met PLHIV en recente contacten; deze was omgekeerd evenredig met de behandelingsduur (3) (76).

Determinanten van het opstarten, de therapietrouw en de voltooiing van TPT die werden geïdentificeerd in een systematische review (76) zijn 1) bijwerkingen van de geneesmiddelen, 2) langere duur van de behandeling, 3) grote afstand tot de gezondheidsvoorziening, 4) antecedenten van detentie, 5) ontbreken van risicoperceptie, 6) aanwezigheid van stigma, 7) alcohol- en druggebruik, 8) werkloosheid, 9) het tijdsinterval tussen diagnose en de start van TPT.

Evidentie over de werkzaamheid van interventies om therapietrouw te verbeteren toont dat een kortere behandelingsduur beduidend geassocieerd is met een verhoogde therapietrouw en een betere behandelingsuitkomst. Significante verbeteringen werden aangetoond bij peer support en coaching bij adolescenten en volwassenen; verpleegkundig casemanagement bij dak- en thuislozen; cultureel casemanagement bij migranten; en educatieve interventies bij gevangenen.

De evidentie over de meest gepaste interventies om de therapietrouw en voltooiing van TPT te verbeteren is heterogeen en niet-conclusief. Technieken die de therapietrouw mogelijk kunnen verbeteren zijn onder meer: patiënteneducatie en duidelijke instructies in de moedertaal bij elk bezoek, vertrouwelijkheid vanwege de verpleegkundige, en hulpmiddelen zoals een pillendoosje, kalender of timer. Ook economische stimulansen en het in contact brengen van de patiënt met sociale diensten kunnen de therapietrouw verhogen. In bepaalde gevallen kan directly observed therapy (DOT) overwogen worden, met name bij patiënten met een hoog risico (bv. HIV-geïnficeerden of nauwe contacten van TB-patiënten) en een verhoogde kans op non-compliance.

Patiënten die hun TPT onderbreken of niet voltooien, moeten aangemoedigd worden om de behandeling alsnog af te maken. **Tabel 11** geeft weer of het oorspronkelijke regime moet worden verdergezet, dan wel of een volledig nieuwe TPT-kuur moet worden opgestart. Dit hangt af van het moment van de onderbreking, de duur ervan en het aantal gemiste doses.

Het **heropstarten van TPT** betekent dat een nieuw behandelingsschema wordt aangevat, identiek aan het oorspronkelijke regime. De duur van deze nieuwe kuur is dezelfde als die van de initiële kuur; een verlengd schema is niet vereist. Vooraleer een nieuwe TPT-kuur wordt opgestart, moet tuberculose opnieuw uitgesloten worden.

Tabel 11. Criteria voor het voortzetten van het initiële regime of om een nieuwe kuur op te starten in het geval van het onderbreken van de TPT (5)

		Aantal dosissen gemist			
		< één derde	> één derde		
Immuundepressie, voornamelijk door HIV-infectie		Herstart behandeling	Herstart behandeling		
Tijdstip van de onderbreking	Tijdens de eerste 3 maanden van behandeling	Verderzetten behandeling	Herstart behandeling		
	Na de eerste 3 maanden van behandeling	Verderzetten behandeling	Duur van de onderbreking	< 6 maanden	Verderzetten behandeling
				> 6 maanden	Herstart behandeling

Als een persoon 3 maal gefaald heeft om de TPT volledig uit te nemen dan is het effect van nog meer pogingen waarschijnlijk minimaal.

4.5. AANPAK VAN NEVENEFFECTEN

4.5.1. Isoniazide

4.5.1.a. Hepatotoxiciteit

De incidentie van asymptomatische hepatitis door INH geïnduceerd wordt historisch gemeld bij 10 tot 20% van de patiënten en volwaardige hepatitis bij 1% (2) (77) (78). Van deze hepatitis wordt algemeen aangenomen dat ze leeftijdsafhankelijk is, met een verhoogd risico bij personen ouder dan 35 jaar. Het ontbreken van specifieke diagnostische criteria bemoeilijkt echter vergelijkingen tussen verschillende studies. De huidige aanbevelingen van de American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention (ATS /CDC) zijn dat routinematige serologische testen van de leverfuncties enkel geïndiceerd zijn als de transaminasen voor aanvang reeds abnormaal zijn of als de persoon een risico heeft op leveraandoeningen, HIV-positief is, chronisch leverlijden heeft, bij zwangerschap of postpartum, excessief alcoholgebruik of actief intraveneus druggebruik (79).

Het wordt aanbevolen om INH niet te gebruiken als de patiënt transaminase levels heeft die 3 maal hoger zijn dan de normale limiet én als deze gepaard gaan met symptomen; of 5 maal hoger zijn dan de bovenste limiet van het normale en de patiënt asymptomatisch is.

Bij personen waar een onderbreking is van de behandeling door medicatie veroorzaakte hepatotoxiciteit: overweeg de TPT te stoppen na een zorgvuldige risico-batenanalyse. Indien de voortzetting van de TPT de voorkeursoptie is, onderzoek dan andere oorzaken van acute leverreacties en wacht totdat de transaminase levels dalen tot onder 2 keer de bovenlimiet van het normale, de bilirubine niveau terugkeert tot binnen de normale range én hepatotoxische symptomen verdwenen zijn (5).

Iedere behandelende arts moet echter de balans opmaken tussen voordelen en risico's, indien de TPT als oorzaak van de hepatotoxiciteit mogelijk geacht wordt. De behandeling kan gestopt worden indien het risico op ernstige hepatotoxiciteit onaanvaardbaar hoog geacht wordt, maar preventieve therapie op basis van Rifampicine monotherapie zou een geldig alternatief kunnen zijn (69).

4.5.1.b. Perifere neuropathie

Dit komt voor bij minder dan 0,2% van de mensen die INH in normale dosissen innemen. Het is dosis-afhankelijk en komt vaker voor bij mensen met ondervoeding en in aanwezigheid van andere condities geassocieerd met neuropathie, zoals diabetes, HIV, nierfalen en alcoholmisbruik. De reactie wordt algemeen voorafgegaan door gevoelloosheid in voeten en handen. De incidentie is hoger bij personen met een 'trage acetylering tijdens het metabolisme van geneesmiddelen' (slow acetylators). Vitamine B6 (Befact) supplementen zijn enkel aanbevolen in deze omstandigheden, of om neuropathie te voorkomen bij zwangere vrouwen, tijdens borstvoeding, bij kinderen die borstvoeding krijgen en bij adolescenten (2) (80) (81) (82).

4.5.2. Rifampicine

Bij 0,3% van de personen die RMP nemen komen graad 3 of 4 hepatotoxiciteit voor (83). Transiënte asymptomatische hyperbilirubinemie kan voorkomen bij 0,6% van de personen die RMP innemen en het is meer waarschijnlijk wanneer RMP gecombineerd wordt met INH.

Huidreacties zoals pruritis (met of zonder uitslag) kunnen voorkomen bij 6% van de personen die RMP innemen. Deze zijn over het algemeen zelflimiterend en vormen mogelijk geen echte overgevoeligheid; het voortzetten van de behandeling kan mogelijk zijn. Zelden kunnen rifamycines zoals RMP geassocieerd worden met hypersensitiviteitsreacties waaronder hypotensie, nefritis of trombocytopenie, en met symptomen zoals koorts, hoofdpijn, duizeligheid, pijn aan spieren of botten, petechiën en pruritus. Gastro-intestinale symptomen zoals nausea, anorexie en abdominale pijn zijn zelden ernstig genoeg om de behandeling stop te zetten.

Oranje verkleuring van lichaamsvochten (urine, tranen, ...) is te verwachten en onschuldig, maar patiënten moeten vooraf op de hoogte gebracht worden. Zachte contactlenzen en kunstgebitten kunnen permanent verkleurd raken.

4.5.3. Levofloxacin

Lopende studies tonen een belangrijk verschil in het optreden van ongewenste effecten tussen kinderen en volwassenen, met een zeer goede tolerantie bij kinderen (5) (84). De meest frequent waargenomen bijwerkingen zijn duizeligheid, hoofdpijn, nausea en abdominale pijn, maar deze vereisen zelden het stopzetten van de therapie. Fluoroquinolonen kunnen tevens aanleiding geven tot artralgie en een verhoogd risico op tendinopathie, dat toeneemt met de leeftijd en bij gelijktijdige behandeling met corticosteroïden. Aangezien levofloxacin een invloed kan hebben op het glucosemetabolisme, moeten de bloedsuikerwaarden worden opgevolgd.

4.5.4. Geneesmiddelen interacties

RMP interageert met een brede waaier van medicatie via de metabolische werking van het P450 3A cytochroom. Van Rifamycines is bekend dat ze de concentratie verminderen van diverse middelen zoals methadon, orale antidiabetica, antistollingsmiddelen, hormonale anticonceptiva, anti-epileptica, antidepressiva en antiretrovirale middelen (95). Deze lijst is niet exhaustief, en aanbevolen wordt dat klinici nauw samen werken met apothekers om actief te kijken naar middeleninteracties.

Als een op RMP gebaseerd regime niet vermeden kan worden bij vrouwen onder orale anticonceptie, zouden alternatieve methodes van anticonceptie moeten worden bekeken zoals barrière-methodes (condoom, diafragma) of een IUD.

Bij HIV-positieve personen die behandeld worden met bepaalde antiretrovirale middelen, is RMP een contra-indicatie, of moet in ieder geval onder hoge waakzaamheid gebruikt worden. Als een behandeling op basis van INH niet mogelijk is, moet expert advies gevraagd worden over de verandering van het cART-regime.

Van INH is bekend dat dit het metabolisme van anticonvulsiva vermindert.

4.6. NA HET EINDE VAN DE PREVENTIEVE BEHANDELING

Patiënten moeten goed voorgelicht en geadviseerd worden om contact op te nemen met hun huisarts of behandelend arts als zich symptomen van actieve TB voordoen, zoals hoesten, bloed ophoesten, koorts, nachtzweeten en onverklaarbaar gewichtsverlies.

Leg de patiënt ook goed uit dat een positieve THT of IGRA positief kan blijven voor de rest van het leven en dat een herhaling van de test onnodig is. In het geval van een nieuwe blootstelling kan opnieuw een (latente) infectie ontstaan; eerdere blootstelling beschermt niet tegen nieuwe besmettingen. Een ervaren arts zou dan om consultatie gevraagd moeten worden.

Onafhankelijk van het feit of de patiënt zijn preventieve behandeling volledig beëindigd heeft of niet worden herhaaldelijke of seriële thoraxfoto's niet nodig geacht, tenzij de patiënt klachten of symptomen ontwikkelt die suggestief zijn voor actieve TB-ziekte.

BIJLAGEN

BIJLAGE 1. DE TUBERCULINEHUIDTEST (THT)

B1.1. Principe van de tuberculinehuidtest

De tuberculinehuidtest bestaat uit een intradermale injectie van tuberculine (= gezuiverd eiwitderivaat, Purified Protein Derivative, PPD). Tuberculine bevat een complexe mix van antigenen van mycobacteriën waaronder *M. bovis*, *M. tuberculosis* en NTM. Verschillende fabrikanten produceren momenteel PPD en de hoeveelheid die toegediend moet worden hangt af van het product (5 IU bij PPD-S, 2 IU bij RT23). Om de biologische potentie van PPD-fabrikanten te vergelijken wordt een kwantitatieve schaal RP30 gebruikt (Relatieve Potentie 30, de eiwitconcentratie waarbij het preparaat 30% van de maximale activiteit heeft) waardoor ze voor standaardgebruik worden gestandaardiseerd. Hoewel gecommercialiseerde PPD als bio-equivalent beschouwd wordt (54) (86), tonen vergelijkende studies variaties tussen de formuleringen met betrekking tot de relatieve overvloed van verschillende eiwitten die testresultaten kunnen beïnvloeden (87). Idealiter zou dezelfde PPD-bron moeten worden gebruikt om werkwijzen en THT-interpretatie te standaardiseren in het hele land. PPD-RT23 is de tuberculine bij uitstek in België.

Personen met een celgemedieerde immuniteit tegen tuberculine-antigenen zullen een vertraagde overgevoeligheidsreactie vertonen op de plaats van de intradermale injectie binnen 48 tot 72 uur, hoewel de test tot 5 dagen na toediening kan worden gelezen. Een positieve reactie zal resulteren in een gelokaliseerde verharding van de huid op de injectieplaats. Een getrainde professional zal het gemiddelde van twee loodrechte dwarse diameters (in mm) van de verharding meten. Alleen de verharding moet overwogen worden; erytheem mag niet meegerekend worden.

B1.2. Uitvoering van de tuberculinehuidtest

Normaal gezien is er slechts één tuberculine beschikbaar op de Belgische markt: RT23 van AJ Vaccines (ex-Statens Serum Institute) in injectieflacons van 1,5 ml 2 IU PPD. In geval van stockbreuk van RT23 wordt deze vervangen door Mammalian uit Bulbio in injectieflacons van 1 ml 5 IU PPD. Beide tuberculines worden als bio-equivalent beschouwd. Ze moeten in de koelkast worden bewaard en de koude keten moet worden gerespecteerd tijdens vervoer. Nadat een injectieflacon geopend is, moet de inhoud ervan gebruikt worden binnen de tijdsperiode gespecificeerd door de fabrikant. Alle manipulaties vereisen dat de algemene regels van asepsis gerespecteerd zijn, zoals desinfectie van de dop.

De huid moet proper/schoon zijn op de injectieplaats. Wanneer alcohol gebruikt wordt om de huid te desinfecteren, moet deze volledig verdampt zijn voordat de injectie wordt toegediend.

De toedieningstechniek van de tuberculine is identiek: 0,1ml van het product wordt intradermaal geïnjecteerd met behulp van een 1ml spuit met schaalverdeling 100 gemonteerd met een kort afgeschuinde 16 mm naald (gauge nummer 25 tot 27). De tuberculine wordt geïnjecteerd in de dermis van de buitenkant van de onderarm, de naald (met de schuine kant naar boven gericht)

wordt evenwijdig aan de huid geplaatst. Meteen na injectie moet er een bleke papel verschijnen met een diameter van 7 tot 8 mm; een “peau d’orange” is het bewijs dat de injectie intradermaal toegediend is.

Een reactie op de injectieplaats binnen 48 uur is niet-specifiek en hier dient geen rekening mee gehouden te worden. De grootte van de induratie dient 2-3 tot 5 dagen na de injectie gemeten te worden. Dit met behulp van een transparante liniaal die het mogelijk maakt om te bepalen of de test positief, negatief of twijfelachtig is. Bij het interpreteren van de test moet er rekening gehouden worden met andere factoren die de reactie kunnen beïnvloeden. Dezelfde criteria moeten gebruikt worden (zie tabellen 4a en 4b in 3.4.1). Wanneer de reactie erg intens is, wordt dit meestal vergezeld van vesiculatie, necrose en soms lymfangitis en satelliet adenopathiën. Deze observaties moeten worden geregistreerd, omdat ze heel specifiek zijn voor een reactie van een M. tuberculosis infectie (88).

B1.3. Allergische reacties en andere secundaire effecten van de tuberculinehuidtest

papel op de injectieplaats binnen 20 minuten na THT toediening bij 2 tot 3% van patiënten zonder een systemische reactie. Lokale reacties die binnen de 24 uur na injectie verschijnen zonder een induratie na 48 uur moeten beschouwd worden als niet specifieke allergische reacties en vereisen meestal geen specifieke behandeling. Er kan een blaarreactie optreden; deze moet proper gehouden worden en mag bedekt worden met een licht verband, maar er mag geen zalf op aangebracht worden.

Een systemische allergische reactie kan optreden, variërend van een maculopapulaire uitslag tot anafylaxie. De incidentie van een systemische allergische reactie is slechts 1 tot 3 per miljoen toedieningen, vergelijkbaar met die waargenomen voor vaccins. De gemelde incidentie van een ernstige reactie (anafylaxie, urticaria, angio-oedeem) is 0,08 – 1 per miljoen toedieningen (78) (89). Omwille van deze lage incidentie is de aanwezigheid van een arts niet noodzakelijk. Wanneer de volksgezondheid autoriteiten specifieke voorzorgsmaatregelen geformuleerd hebben met betrekking tot anafylactische shock dienen deze in acht genomen te worden bij toediening van de THT.

Een persoon die een onmiddellijke lokale reactie (inclusief maar niet beperkt tot blaarvorming) of een systemische reactie heeft gehad, kan nooit meer getest worden aan de hand van een THT. Een andere mogelijke bijwerking na toediening van THT is een vasovagale reactie. Deze reactie komt bij ongeveer 7% van injectie-gerelateerde procedures voor zoals bij BCG-vaccinatie; er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor THT (90). Een vasovagale reactie is geen contra-indicatie voor toediening van THT in de toekomst.

BIJLAGE 2. DE IGRA-TESTEN

B2.1. Principe van de IGRA-testen

IGRA's zijn in vitro bloedtesten die de productie meten van interferon-gamma (IFN- γ) door de T-lymfocyten respons na stimulering door specifieke Mtb-antigenen (ESAT-6 early secreted antigenic target 6 en CFP-10 culture filtrate protein 10). Die antigenen worden uitgedrukt in de mycobacteriën van het Mtb complex. Ze zijn afwezig in de BCG-vaccinstammen en het merendeel van de NTM (behalve voor *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, en *M. flavescens*), wat de specificiteit van de test voor de detectie van Mtb infectie verhoogt.

IGRA's moeten uitgevoerd worden in een laboratoriumomgeving en vereisen laboratorium-apparatuur en getraind personeel. Aangezien deze testen bovendien worden uitgevoerd op verse bloedmonsters; kan de pre-analytische fase en vertraging in transport de prestaties van de test verminderen. De IGRA-test bevat negatieve en positieve controles die voor elk monster parallel uitgevoerd moet worden voor een correcte interpretatie van de test.

Momenteel zijn de twee gecommercialiseerde IGRA's voor TBI-screening de QFT®-Plus en de T-SPOT®.TB.

B2.2. QFT®-Plus

Gedetailleerde informatie over de test is terug te vinden in de QuantiFERON®- TB Gold Plus (QFT®-Plus) ELISA bijsluiter: http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFTPlus_ELISA_R04_022016.pdf

B2.2.a. Hoe werkt de QFT®-Plus Test?

Personen geïnfecteerd met Mtb-complex organismen hebben meestal lymfocyten in hun bloed die deze en andere mycobacteriële antigenen herkennen. Dit herkenningsproces omvat de ontwikkeling en secretie van het cytokine IFN- γ . De detectie en daaropvolgende kwantificering van IFN- γ vormt de basis van de QuantiFERON® assay (QIAGEN). QFT®-Plus is de vierde generatie van deze test.

De klinische beoordeling hiervan is beperkt. Tot op heden zijn alle grootschalige studies gebaseerd op de derde generatie QuantiFERON® TB Gold In-Tube (QFT®-GIT) die niet te verwaarlozen verschillen heeft met zijn opvolger. Terwijl QFT®-GIT één TB tube met antigenen ESAT-6, CFP-10 en TB7.7 gebruikt, maakt QFT®-Plus gebruik van twee tubes/buizen (TB1 en TB2). De TB1-buis bevat peptiden van ESAT-6 en CFP-10 die ontworpen zijn om CMI-reacties uit te lokken van CD4+ T-helper-lymfocyten. De TB2 tube bevat een extra set ESAT-6 en CFP-10 peptiden gericht op de inductie van CMI reacties van CD8 + cytotoxische T-lymfocyten.

Naast de TB1 en TB2 buizen vereist de test 2 extra buizen: de Nil buis en de Mitogeen buis (zie tabel B1):

- De Nil buis bevat geen antigenen en dient als negatieve controle. De QuantiFERON ® detecteert IFN- γ op basis van een kleurreactie: een gele kleur duidt op een positief resultaat (aanwezigheid van IFN- γ). Maar vaak heeft plasma een natuurlijke kleur die niets te maken heeft met IFN- γ productie. Deze natuurlijke kleuring in de Nil buis correspondeert met dit niet-specifiek

achtergrond ruis dat moet afgetrokken worden van de metingen in de andere buizen om tot correcte resultaten te komen.

- De Mitogeen buis wordt gebruikt als positieve controle. Het bevat een stof die niet alleen de TB-herkenningslymfocyten stimuleert maar alle lymfocyten in het bloed. Daarom moet deze tube altijd de aanwezigheid van IFN- γ tonen.

Tabel B1. Bloedafname tubes QFT®-Plus

Tube	Kleur	Stimulatie
QuantiFERON Nil Tube	Grijs	Negatieve controle
QuantiFERON TB1 Tube	Groen	CD4+ cellen
QuantiFERON TB2 Tube	Geel	CD4+ cellen CD8+ cellen
QuantiFERON Mitogeen Tube	Paars	Positieve controle

B2.2.b. Uitvoering van de test

Volbloed wordt verzameld in 4 buizen van 1 ml. Zodra de buis gevuld is tot de zwarte markering aan de zijkant van de tube, moet elke buis 10 keer voorzichtig gezwenkt worden, net stevig genoeg om er voor te zorgen dat het hele binnenoppervlak van de buis bedekt is met bloed. Een volledige bedekking (coating) zal antigenen doen vrijkomen aan de binnenwanden van de buis/tube. De bloedafname moeten vervolgens op kamertemperatuur getransporteerd worden naar het laboratorium voor incubatie (zo snel mogelijk, en binnen 16 uur na afname).

In het laboratorium worden de buizen geïncubeerd bij 37°C. Na een incubatieperiode van 16 tot 24 uur worden de buizen gecentrifugeerd, het plasma wordt geoogst en een ELISA-test wordt uitgevoerd om de IFN- γ niveaus (IE/ml) in elke buis te meten.

B2.2.c. Interpretatie van de testresultaten in het laboratorium

De software die door de fabrikant geleverd wordt, interpreteert de QFT®-Plus resultaten automatisch volgens tabel B2.

Tabel B2. Interpretatie van QFT®-Plus resultaten gebaseerd op de software geleverd door de fabrikant

Nil (IU/ml)	TB1 min Nil (IU/ml)	TB2 min Nil (IU/ml)	Mitogeen min Nil (IU/ml)	QFT-Plus resultaat	Rapport/interpretatie
≤ 8.0	≥ 0.35 en $\geq 25\%$ van Nil	Iedere/elke concentratie	Iedere/elke concentratie	positief	<i>M. tuberculosis</i> infectie is waarschijnlijk
	Iedere/elke concentratie	≥ 0.35 en $\geq 25\%$ van Nil			
	< 0.35 OF ≥ 0.35 en $< 25\%$ van Nil		≥ 0.5	negatief	<i>M. tuberculosis</i> infectie is NIET waarschijnlijk
			< 0.5	onbepaald	De waarschijnlijkheid van <i>M. tuberculosis</i> infectie kan niet worden bepaald
> 8.0	Iedere/elke concentratie				

De Nil buis past zich aan voor de achtergrond ruis, zoals bij excessieve niveaus van circulerend IFN- γ of aanwezigheid van heterofiele antilichamen. Dit kan ook gebeuren bij een verkeerde/slechte bloedafname: lysis van de rode bloedcellen zullen resulteren in een kleurreactie die te intens is en de detectie van IFN- γ verstoort. Als de Nil tube een hele hoge natuurlijk kleuring vertoont (< 8.0) kan dit een juiste interpretatie van de test verstoren. Het resultaat wordt als onbepaald weergegeven en de test zal moeten worden herhaald.

De Mitogeen buis moet niet in aanmerking genomen worden wanneer één van de reageerbuizen (TB1 of TB2) positief is. Wanneer de reageerbuizen negatief zijn, moet de Mitogeen buis positief zijn (≥ 0.5). Wanneer dit niet het geval is, kan dit het gevolg zijn van onvoldoende lymfocyten, verminderde lymfocytenactiviteit door een onjuiste vulling van de Mitogeen buis, onjuiste hantering of incubatie van het staal, of onvermogen van de lymfocyten van de patiënt om IFN- γ te genereren. De test kan dan niet geïnterpreteerd worden en moet herhaald worden om een technisch probleem uit te sluiten. Wanneer er twijfel bestaat over de immunestatus van het individu (bijvoorbeeld bij geavanceerde HIV-infectie moet een telling van lymfocyten uitgevoerd worden).

Bij het verzenden van het testresultaat naar de aanvragende arts, moet het laboratorium niet alleen de resultaten geven als positief of negatief, maar ook de kwantitatieve resultaten van de test doorsturen. Verschillende studies hebben aangetoond dat er een grenszone bestaat equivalent aan het twijfelachtige resultaat van de THT. Hoewel officiële grenswaarden niet zijn vastgesteld, is de grenszone van de QFT®-Plus waarschijnlijk tussen 0.2 en 0.7 IU/ml (91).

Er wordt voorgesteld dat het door het laboratorium verzonden resultaat volgende informatie moet bevatten:

Test resultaat	TB1 meting	TB2 meting
☐ Positief	Waarde in IE/ml	Waarde in IE/ml
☐ Negatief		
☐ Onbepaald	Neem een nieuwe staal en herhaal de test	

Hier kan een sleutel voor het interpreteren van de waarden TB1 en TB2 aan worden toegevoegd:

	Waarde waargenomen in TB1 of TB2				
	< 0.2	0.2-0.35	0.35	0.35-0.7	> 0.7
Interpretatie	Negatief	Grenswaarde/ borderline negatief	Cut-off	Borderline positief	Positief

Het wordt aanbevolen om de test te herhalen bij een borderline-positief of borderline-negatief resultaat. Resultaten van de QFT®-Plus test moeten gebruikt worden in combinatie met de epidemiologische voorgeschiedenis van het individu, de huidige medische status en andere diagnostische evaluaties.

B2.3. T-SPOT®.TB

Gedetailleerde informatie over de test is terug te vinden in de bijsluiters van de T-SPOT®.TB: <http://www.tspot.com/wp-content/uploads/2012/01/PI-TB-US-v5.pdf>

De T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec) is een test gebaseerd op het enzymgebonden immunospot (ELISPOT) technologie. Het meet niet de plasmatische niveaus van IFN- γ maar eerder de overvloed aan effector T-cellen, zowel CD4+ als CD8+, die IFN- γ produceren na stimulatie met Mtb-antigenen (een combinatie van peptiden die ESAT-6 en CFP-10 antigenen simuleren). De test vereist scheiding, wassen en tellen van perifere bloedmononucleaire cellen (PBMC) uit volbloedmonsters voor stimulatie.

Volbloed moet verzameld worden in heparine-lithiumbuizen (5-10 ml, bij voorkeur 10 ml bij lymfopenie). Buizen moeten 10 keer worden geschud voordat ze naar het laboratorium verstuurd worden, op kamertemperatuur en binnen 8 uur na afname. Wanneer het T-cell Xtend reagens gebruikt wordt, wordt de periode verlengd tot 32 uur. Het reagens moet voor de staalverwerking aan het volbloed worden toegevoegd.

In het labo worden PBMC's geïsoleerd met behulp van dichtheidsgradiënt centrifugatie en gelijk verdeeld in wells/putjes die vooraf bekleed zijn met IFN- γ specifieke antilichamen. Voor elk staal werden 4 wells gebruikt:

- Nil controle (bevatten geen antigenen)
- Panel A (bevatten ESAT-6 antigenen)
- Panel B (bevatten CFP-10 antigenen)
- Positieve controle (bevatten een mitogeen)

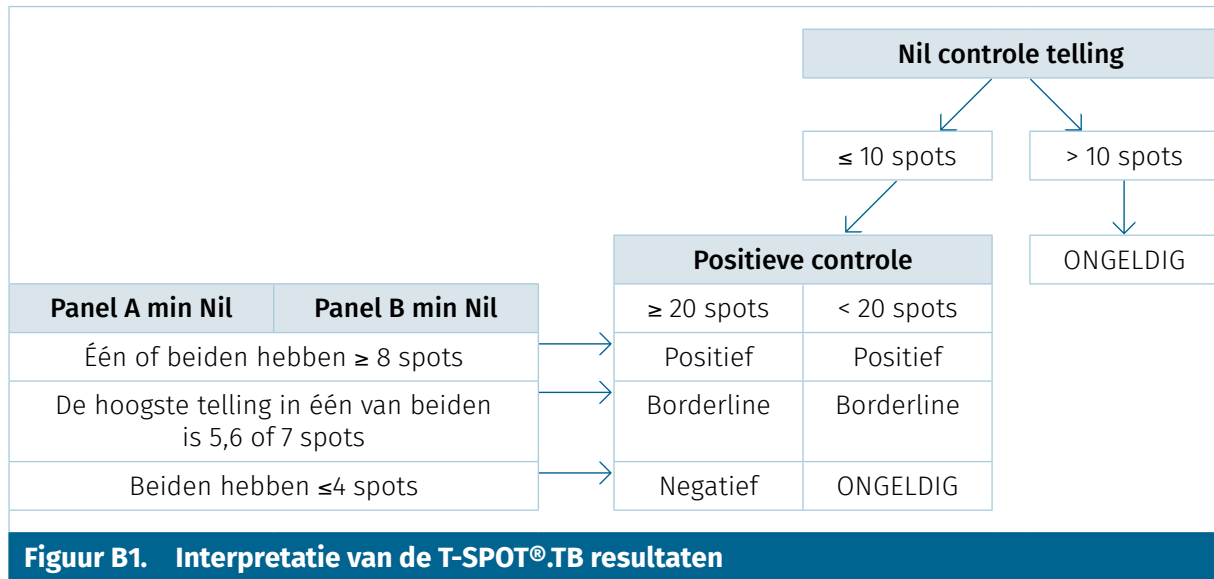
Na 16 tot 20 uur incubatie op 37°C, wordt de ELISPOT technologie gebruikt en het aantal "vlekken" (spots) (IFN- γ geproduceerde cellen) geteld. De vlekken (geproduceerd als resultaat op antigeen-stimulatie) verschijnen als grote, ronde en donkerblauwe vlekken. Meestal moeten er weinig of geen vlekken in de Nil controle zijn. Een vlekentelling van meer dan 10 moet als 'ongeldig' worden beschouwd. Wanneer de positieve controle vlekentelling < 20 vlekken is en zowel Panel A min Nil en Panel B min Nil hebben 4 vlekken, dan moet het resultaat beschouwd worden als 'ongeldig'. Wanneer de resultaten ongeldig zijn, wordt het aanbevolen om een nieuw staal te nemen.

Resultaten voor de T-SPOT®.TB test worden geïnterpreteerd door het aantal spots in de Nil controle af te trekken van het aantal spots in elk van de panels, volgens het volgende algoritme (zie figuur A1):

- Het testresultaat is positief als (Panel A min Nil) en/of (Panel B min nil) ≥ 8 spots.
- Het testresultaat is negatief als zowel (Panel A min Nil) en (Panel B min Nil) ≤ 4 spots. Deze bevat waarden kleiner dan nul.

Resultaten waar de hoogste Panel A of Panel B telling van dien aard is dat de spot telling 5,6 of 7 is moet beschouwd worden als Borderline en opnieuw testen door het opnieuw afnemen van een staal bij de patiënt aanbevolen.

- Wanneer het resultaat nog steeds borderline is bij het opnieuw testen met een ander staal, moeten andere diagnostische tests en/of epidemiologische informatie gebruikt worden om de TB-infectiestatus van de patiënt te helpen bepalen.



B2.4. Allergische reacties en secundaire effecten van IGRA-testen

Aangezien de test in vitro wordt uitgevoerd, zijn allergische reacties en secundaire effecten niet mogelijk (met de uitzondering van complicaties van de standaard venepunctie).

REFERENTIES

1. VRGT/FARES. Gerichte Opsporing en Behandling van Latente Tuberculose-Infectie (2003).
2. WHO. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. World Health Organization; 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548908>
3. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;ERJ- 01245-2015. doi:10.1183/13993003.01245-2015
4. NICE. Tuberculosis NICE Guidelines.; 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG33>
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention - Tuberculosis preventive treatment, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2024. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/378535/9789240097773-eng.pdf?sequence=1>
6. WHO. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. WHO/HTM/TB/2014.13. World Health Organization, Geneva, 2014. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241507707>
7. WHO. Global Strategy and Targets for Tuberculosis Prevention, Care and Control after 2015.; 2015. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-en.pdf?ua=1
8. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med* 2016;13:e1002152. doi:10.1371/journal.pmed.1002152 pmid:27780211
9. Behr Marcel A, Edelstein Paul H, Ramakrishnan Lalita. Revisiting the timetable of tuberculosis *BMJ* 2018;362:k2738 <https://www.bmj.com/content/362/bmj.k2738>
10. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131-138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4810628>
11. Borgdorff MW, Sebek M, Gekus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol*. 2011;40(4):964-970. doi:10.1093/ije/dyr058
12. Esmail H, Barry CE, Young DB, Wilkinson RJ. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2014;369(1645):20130437-20130437. doi:10.1098/rstb.2013.0437
13. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-2135. doi:10.1056/NEJMr1405427
14. The HIV-CAUSAL Collaboration. Impact of Antiretroviral Therapy on Tuberculosis Incidence Among HIV-Positive Patients in High-Income Countries. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1364-1372. doi:10.1093/cid/cis203
15. Lodi S, del Amo J, d'Arminio Monforte A, et al. Risk of tuberculosis following HIV seroconversion in high-income countries. *Thorax*. 2013;68(3):207-213. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201740
16. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(1):CD000171. doi:10.1002/14651858. CD000171.pub3
17. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010;15(4):603-622. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01751.x
18. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):1269-1278. doi:10.1016/S1473-3099(16)30216-X
19. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010;36(4):925-949. doi:10.1183/09031936.00201609

20. Government of Canada Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards. 7th Edition 2014 - Chapter 4: Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition.html>
21. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 8(4) 2004, 392-402.
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC, October 2018. ISBN 978-92- 9498-266-7.
23. Chloé Wyndham-Thomas, Violette Dirix, Jean-Christophe Goffard, Sophie Henrard, Maryse Wanlin, Steven Callens, Françoise Mascart & Jean-Paul Van Vooren (2018). 2018 Belgian guidelines for the screening for latent tuberculosis in HIV-infected patients. *Acta Clinica Belgica*. <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1494669>
24. WHO. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries.; WHO/HTM/TB/2012.9. World Health Organization, Geneva, 2012. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241504492>
25. Chuke SO. Tuberculin Skin Tests versus Interferon-Gamma Release Assays in Tuberculosis Screening among Immigrant Visa Applicants. *Tuberc Res Treat*. 2014; 2014:217969.
26. Seddon JA, Paton J, Nademi Z, et al. The impact of BCG vaccination on tuberculin skin test responses in children is age dependent: evidence to be considered when screening children for tuberculosis infection. *Thorax*. 2016;71(10):932-939. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207687
27. Berti E, Galli L, Venturini E, et al. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infect Dis* 2014;14.
28. WHO. Guidance for national tuberculosis programme on the management of tuberculosis in children (second edition). World Health Organization, Geneva 2014. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548748>
29. Malhamé I, Cormier M, Sugarman J, Schwartzman K. Latent Tuberculosis in Pregnancy: A Systematic Review. Manganelli R, ed. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154825. doi:10.1371/journal.pone.0154825
30. Advies van de Hoge Gezondheidsraad Nr 8579: Aanbevelingen Betreffende de Preventie van Tuberculose in Zorginstellingen (Belgian Superior Health Council. Science - policy advisory report. Recommendations regarding the prevention of tuberculosis in healthcare facilities). Update 2/07/2014. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19091280/Aanbevelingen%20betreffende%20de%20preventie%20van%20tuberculose%20%28november%202013%29%20%28HGR%208579%29.pdf
31. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN- γ Release Assays in the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection among Immunocompromised Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(4):422-431. doi:10.1164/rccm.201209-1621CI
32. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9944):682-690. doi:10.1016/S0140-6736(14)60162-8
33. The TEMPRANO ANRS 12136 Study group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-822. doi:10.1056/NEJMoal507198
34. Getahun H, Granich R, Sculier D, et al. Implementation of isoniazid preventive therapy for people living with HIV worldwide: barriers and solutions. *AIDS*. 2010;24(Suppl 5):S57-S65. doi:10.1097/01.aids.0000391023.03037.1f
35. Solsona Peiró J, de Souza Galvão ML, Altet Gómez MN. Inactive Fibrotic Lesions Versus Pulmonary Tuberculosis With Negative Bacteriology. *Arch Bronconeumol* (English Ed.) 2014;50(11):484-489. <https://www.archbronconeumol.org/en-inactive-fibrotic-lesions-versus-pulmonary-articulo-S1579212914002523>
36. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc*. 1970;26:28-106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4903501>

37. Jenkins D, Davidson FF. Isoniazid chemoprophylaxis of tuberculosis. *Calif Med*. 1972;116(4):1-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5019090>
38. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4):1376-1395. <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.161.4.16141#readcube-epdf>
39. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1164-1170. doi:10.1164/rccm.200711-1613OC
40. Bottieau E, Van Gompel A. Bilan de Santé chez le voyageur asymptomatique de retour des tropiques. *Rev Med Suisse*. 2009;5:1016-1021.
41. Denholm JT, Thevarajan I. Tuberculosis and the traveller: evaluating and reducing risk through travel consultation. *J Travel Med*. 2016;23(3). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27358971>
42. Erkens CGM, Dinmohamed AG, Kamphorst M, et al. Added value of interferon-gamma release assays in screening for tuberculous infection in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(4):413-420. doi:10.5588/ijtld.13.0589
43. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- γ release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016; 35(2): 417-425.
44. Pai M, Denkinger CM, Kik S V., et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):3-20. doi:10.1128/CMR.00034-13
45. Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006;6(3):413-422. doi:10.1586/14737159.6.3.413
46. Mandalakas AM. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011
47. Machingaidze S. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2011.
48. Sun L, Xiao J, Miao Q, et al. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 63 (2011) 165-173.
49. Starke JR; Committee On Infectious Diseases. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics*. 2014 Dec;134(6):e1763-73.
50. Doan TN, Eisen DP et al. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: a latent-class analysis. *Plos One* 2017 Nov. 28; 12 (11). doi: 10.1371/journal.pone.0188631
51. Lewinsohn DM, 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 Jan 15;64(2):111-115.
52. Velasco-Arnaiz E, Soriano-Arandes A et al. Performance of tuberculin skin tests and interferon- γ release assays in children younger than 5 years. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 37(12):1235-12412, December 2018.
53. O'Shea MK, Fletcher TE, Beeching NJ, et al. Tuberculin skin testing and treatment modulates interferon-gamma release assay results for latent tuberculosis in migrants. *PLoS One*. 2014;9(5):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0097366
54. Guld J, Bentzon MW, Bleiker MA. Standardization of a new batch of purified tuberculin (PPD) intended for international use. *Bull WHO*. 1958;19:845-951.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis Fact Sheets. Tuberculin Skin Testing. https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/Tuberculin_Skin_Testing_Information_for_Health_Care_Providers.pdf
56. Diel R, Nienhaus A. [Current Issues Arising from Tuberculosis Screening with Interferon-Gamma-Release Assays (IGRAs)]. *Pneumologie*. 2015;69(5):271-275. doi:10.1055/s-0034-1391919

57. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192-1204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131776>
58. Waddell RD, Von Reyn CF, Baboo KS, et al. The effects of BCG immunization and human immunodeficiency virus infection on dual skin test reactions to purified protein derivative and mycobacterium avium sensitin among adults in Zambia. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(3), 255-260.
59. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:736-759.
60. Red Book 2018. Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics; Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (editors). <https://redbook.solutions.aap.org/book.aspx?bookid=2205>
61. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*. (159) 1999, 15-21. <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.159.1.9801120>
62. Battershill JH. Cutaneous Testing in the Elderly Patient with Tuberculosis. *Chest*. 1980;77(2):188-189. doi:10.1378/chest.77.2.188
63. Van den Brande P, Demedts M. Four-stage tuberculin testing in elderly subjects induces age dependent progressive boosting. *Chest*. 1992;101(2):447-50.
64. Banaei N, Pai M. Editorial. Detecting new Mycobacterium tuberculosis infection. Time for a more nuanced Interpretation of QuantiFERON conversions. *Am J Respir Crit Care Med*. (196) 2017, 546-547. <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201707-1543ED>
65. van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-γ assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS One*. 2009;4(12):e8517. doi:10.1371/journal.pone.0008517
66. Song GG, Bae S-C, Lee YH. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(3):279-283. doi:10.1111/1756-185X.12098
67. Ismail S, Crowcroft N, Hanrahan A, et al. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection - 2010 Update. October. 2010;35(September):1-41.
68. Village G. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(4):1175-1201. doi:10.1542/peds.2004-0809
69. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 161: 419-428.
70. 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):248-55.
71. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and Rifampin vs Isoniazid for the Treatment of Latent Tuberculosis. *Chest*. 2003;123(1):102-106. doi:10.1378/chest.123.1.102.
72. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, et al. Weekly Rifapentine/Isoniazid or Daily Rifampin/Pyrazinamide for Latent Tuberculosis in Household Contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):922-926. doi:10.1164/rccm.200512-1953OC
73. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. In: Sharma SK, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. doi:10.1002/14651858.CD007545.pub2
74. Kunst H1, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Nov;14(11):1374-81.
75. Bulp J, Jen M, Matuszewski K. Caring for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)- Deficient Patients: Implications for Pharmacy. *Pharmacy & Therapeutics*. 2015 Sep; 40(9): 572- 574.

76. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(11):1235-1254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926033>
77. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers.; 2013. <https://www.cdc.gov/tb/hcp/education/latent-tb-infection-guide-primary-care-providers.html>
78. Youssef E. Serious allergic reactions following tuberculin skin tests. *Can Med Assoc J*. 2005;173(1):34-34. doi:10.1503/cmaj.050710
79. Gray EL, Goldberg HF. Baseline abnormal liver function tests are more important than age in the development of isoniazid-induced hepatotoxicity for patients receiving preventive therapy for latent tuberculosis infection. *Intern Med J*. 2016;46(3):281-287. doi:10.1111/imj.12979
80. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(supplement_3):S221-S247. https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600#readcube-epdf
81. Mbala L, Matendo R, Nkailu R. Is vitamin B6 supplementation of isoniazid therapy useful in childhood tuberculosis. *Trop Doct*. 1998;28(2):103-104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9594683>
82. Rodà D, Rozas L, Fortuny C, Sierra C, Noguera-Julian A. Impact of the Increased Recommended Dosage of Isoniazid on Pyridoxine Levels in Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(5):586-589. doi:10.1097/INF.0000000000001084
83. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med* 2018;379:440-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1714283
84. Duong T, Brigden J, Schaaf S et al. A Meta-Analysis of Levofloxacin for Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med Evid* 2024; 4(1). A Meta-Analysis of Levofloxacin for Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis | NEJM Evidence https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2400190?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
85. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivist KT. Pharmacokinetic Interactions with Rifampicin. Clinical Relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42 (9): 819-850.
86. Sagebiel D, Magdorf K, Loddenkemper R. WHO-Recommended Tuberculin PPD RT23 SSI Now Approved in Germany. *Pneumologie*. 2005;59(11):761-762. doi:10.1055/s-2005-915638
87. Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified protein derivatives of tuberculin – past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;66(3):273-280. doi:10.1111/j.1574- 695X.2012.01002.x
88. Caminero Luna JA. A tuberculosis guide for specialist physicians. International Union against Tuberculosis and Lung Diseases. Paris, 2003. P 57-59. https://tbrieder.org/publications/books_english/specialists_en.pdf
89. Froeschle JE, Ruben FL, Bloh AM. Immediate Hypersensitivity Reactions after Use of Tuberculin Skin Testing. *Clin Infect Dis*. 2002;34(1):e12-e13. doi:10.1086/324587
90. Mahajan D, Dey A, Cook J, Harvey B, Menzies R, Macartney K. Surveillance of adverse events following immunisation in Australia annual report, 2013. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2015;39(3):E369-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26620351>
91. Nemes E, et al. Optimization and interpretation of serial QuantiFERON testing to measure acquisition of M. tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 196 No 5, Sep 01, 2017. <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201704-0817OC>



 **BELTA**
Belgian Lung and
Tuberculosis Association

RESPIRATOIRE
GEZONDHEID
VRGT

 **FARES**
Fonds des affections respiratoires asbl