



BELGISCHE RICHTLIJNEN
VOOR DIAGNOSE EN MANAGEMENT VAN
LATENTE TUBERCULOSE INFECTIES (LTBI)

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:
<https://tuberculose.vrgt.be/sites/default/files/Belgian%20Guidelines%20on%20the%20Diagnosis%20and%20Management%20of%20Latent%20Tuberculosis%20Infection%20-%202019.pdf>

Deze richtlijnen werden ontwikkeld door de volgende leden van de LTBI-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* vzw (VRGT).

Prof. Dr. Steven Callens, voorzitter, infectioloog, UGent/UZGent
Dr. (PhD) Laetitia Aerts, microbioloog, ULB
Prof. Dr. Emmanuel André, microbioloog, KULeuven / UZ Leuven
Dr. Wouter Arrazola de Oñate, medisch directeur, VRGT/BELTA
Prof. Dr. Emmanuel Bottieau, infectioloog, Instituut Tropische Geneeskunde, Antwerpen
Prof. Dr. 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. Dr. Eva Van Braeckel, infectioloog, UGent/UZGent
Prof. Dr. Jean-Paul Van Vooren, infectioloog, ULB
Dr. Maryse Wanlin, directeur, FARES / BELTA
Dr. Chloé Wyndham-Thomas, internist, Sciensano

Vertaald door

Wouter Arrazola de Oñate, Kristien Janssens,
Françoise Driesens, Nina Segers, Sandrina Schol

Verantwoordelijke uitgever

Sandrina Schol
VRGT - Eendrachtstraat 56, 1050 Elsene
info@vrgt.be

Colofon

BELTA/FARES/VRGT, Juni 2019, Brussel, Belgium
Eendrachtstraat 56, 1050 Brussel
LTBI@fares.be (Frans)/LTBI@vrgt.be
(Nederlands)

Layout: Nathalie da Costa Maya CDCS vzw
Cover: shutterstock / blau ananas

Citeer als

BELTA / FARES / VRGT, **Belgian Guidelines on the Diagnosis and Management of Latent Tuberculosis Infection**, June 2019

BELTA / FARES / VRGT, **Belgische Richtlijnen voor Diagnose en Management van Latente Tuberculose Infecties (LTBI)** 2019, Maart 2020

INHOUD

LIJST MET AFKORTINGEN	4
1. INTRODUCTIE.....	5
2. DE NOODZAAK OM LTBI AAN TE PAKKEN	6
3. LTBI-SCREENING	9
3.1. Wie moet er getest worden op LTBI?.....	9
3.1.1. Risicofactoren voor LTBI om te evolueren naar actieve tuberculose.....	9
3.1.2. Te testen groepen voor LTBI.....	10
3.1.3. Testen/onderzoek bij kinderen	11
3.1.4. Testen in andere specifieke situaties	11
3.2. Welke testen zijn beschikbaar om te testen op LTBI?	18
3.3. Hoe beslissen welke test te gebruiken?	19
3.3.1. Algemene benadering.....	19
3.3.2. LTBI-screening bij kinderen.....	21
3.3.3. LTBI-screening tijdens zwangerschap	23
3.3.4. LTBI-screening bij PLHIV.....	23
3.3.5. Samenvatting: THT of IGRA? Of allebei?	24
3.4. Hoe de THT- en IGRA-test-resultaten te interpreteren?	26
3.4.1. Interpretatie van THT.....	26
3.4.2. Interpretatie van de IGRA	31
4. BEHANDELING VAN LATENTE TUBERCULOSE INFECTIE	35
4.1. Wie moet behandeld worden voor LTBI?.....	35
4.1.1. Algemene houding.....	35
4.1.2. Aanpak in specifieke situaties	36
4.1.3. Speciale situatie: preventieve behandeling bij contacten van MDR-TB.....	38
4.2. Behandelingsschema's voor LTBI	39
4.2.1. Algemene aandachtspunten.....	39
4.2.2. Aanbevolen LTBI-behandelingen in België.....	40
4.3. Voor het starten van LTBI-behandeling	42

4.4. Follow-up tijdens behandeling	43
4.4.1. Routinemonitoring.....	43
4.4.2. Therapietrouw verzekeren	43
4.5. Aanpak van neveneffecten	45
4.5.1. Isoniazide	45
4.5.2. Rifampicine.....	46
4.5.3. Geneesmiddelen interacties	46
4.6. Na het einde van de preventieve behandeling	47
BIJLAGEN	48
Bijlage 1. Landen met tuberculose-incidentie > 100/100.00 (WHO 2018)	48
Bijlage 2. De THT	50
B2.1. Principe van de THT	50
B2.2. Uitvoering van de THT.....	50
B2.3. Allergische reacties en andere secundaire effecten van de THT	51
Bijlage 3. De IGRA-testen	52
B3.1. Principe van de IGRA-testen.....	52
B3.2. QFT®-Plus	52
B3.3. T-SPOT®.TB.....	55
B3.4. Allergische reacties en secundaire effecten van IGRA-testen.....	56
REFERENTIES	57

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
DOT	Directly Observed Therapy
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
IRIS	Immuun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom
IE	Internationale Eenheid
IU	International Unit
IUD	Intrauterine (contraceptive) Device
LTBI	Latent Tuberculosis Infection
M.	Mycobacterium
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
PICO	Population/Patient, Intervention/Indicator, Comparator/Control, Outcome
PLHIV	People Living with HIV
PPD	Purified Proteïne Derivaat
PZA	Pyrazinamide
QFT	Quantiferon
RMP	Rifampicine
SES	Sociaal-economische status
TB	Tuberculose
THT	Tuberculinehuidtest
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alfa
VRGT	Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding vzw
WHO	World Health Organization

1. INTRODUCTIE

Het doel van deze Belgische LTBI-richtlijnen is om handvatten aan te bieden voor beslissingen rond:

- Risicogroepen identificeren en prioriteren die baat zouden hebben bij screening naar LTBI en bij preventieve behandeling.
- Hoe een LTBI-behandeling voor te schrijven.

Deze huidige richtlijnen zijn een update van de richtlijnen uit 2003 en zijn gebaseerd op de aanbevelingen van de WHO, de ERS en het National Institute for Clinical Excellence (NICE - UK). Ze omvatten aanbevelingen voor de identificatie van personen waarbij LTBI-screening en behandeling aangewezen zijn, voor de algoritmische aanpak van het testen en behandelen, en voor de behandelingsopties.

De nieuwe richtlijnen zijn gebaseerd op een kritische beoordeling van de wetenschappelijke evidentie, op een evenwichtsoefening tussen de verwachte voor- en nadelen, op de waarden en voorkeuren van individuen en zorgverleners, en op de beschikbare middelen. De algemene logische benadering was als volgt:

- Identificatie van de risicogroepen die in aanmerking komen voor LTBI-screening en hierop volgend LTBI-behandeling.
- Evaluatie van de nauwkeurigheid en kenmerken van de beschikbare testen.
- De effectiviteit en de nadelen van de behandelingsregimes.

Deze richtlijnen werden ontwikkeld door een multidisciplinaire werkgroep van het Wetenschappelijk Comité Tuberculose van BELTA, de overkoepelende Stichting van de VRGT en de FARES. Leden van de werkgroep kwamen uit verschillende disciplines: infectiologie, immunologie, pneumologie, pediatrie, microbiologie, nationaal referentielaboratorium, arbeidsgeneeskunde, public health en infectiecontrole.

Na een eerste revisie van de Belgische LTBI-richtlijnen van 2003 werd de werkgroep via de Delphi-methode geconsulteerd over openstaande vraagstukken. Verschillende online consultatierondes werden georganiseerd en alle participanten hadden ruim de tijd om te reageren op vragen. De vragen werden geformuleerd in het PICO-formaat (Population/Patient, Intervention/Indicator, Comparator/Control, Outcome). Met de antwoorden werd het document verder aangepast. Die versie werd vervolgens herzien en becommentarieerd door elke participant afzonderlijk, gevolgd door een stakeholder meeting eind 2016. In tussentijd was er bijkomende wetenschappelijke evidentie beschikbaar en werden er opnieuw nieuwe internationale richtlijnen (5) en aanbevelingen (6) gepubliceerd. Tijdens de redactie van de Belgische richtlijnen publiceerde het ECDC ook een review van de beschikbare wetenschappelijke evidentie over LTBI. Die werd gepubliceerd in 2018 en bevindingen werden mee in acht genomen. De meeste evidentie werd als 'zwak' beoordeeld, wat ook verklaart waarom dit proces zo tijdrovend was en waarom aanbevelingen niet altijd even eenduidig zijn.

Bij het gebruik van deze richtlijnen moet rekening gehouden worden met het feit dat beslissingen over een LTBI-diagnose en -behandeling hoofdzakelijk gebaseerd zijn op een individuele beoordeling, het voorzichtig afwegen van alle beschikbare factoren, en met het feit dat resultaten van testen slechts één van de vele factoren uitmaken in die afweging.

2. DE NOODZAAK OM LTBI AAN TE PAKKEN

België behoort tot de lage incidentielanden volgens de definitie van de WHO (8), 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 (9). 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* (MTB) (10). 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 LTBI te behandelen wanneer het wordt vastgesteld (“*intention to treat*”). Zodra actieve tuberculose kan worden uitgesloten, moet een LTBI-behandeling aangeboden worden tenzij er contra-indicaties zijn (5).

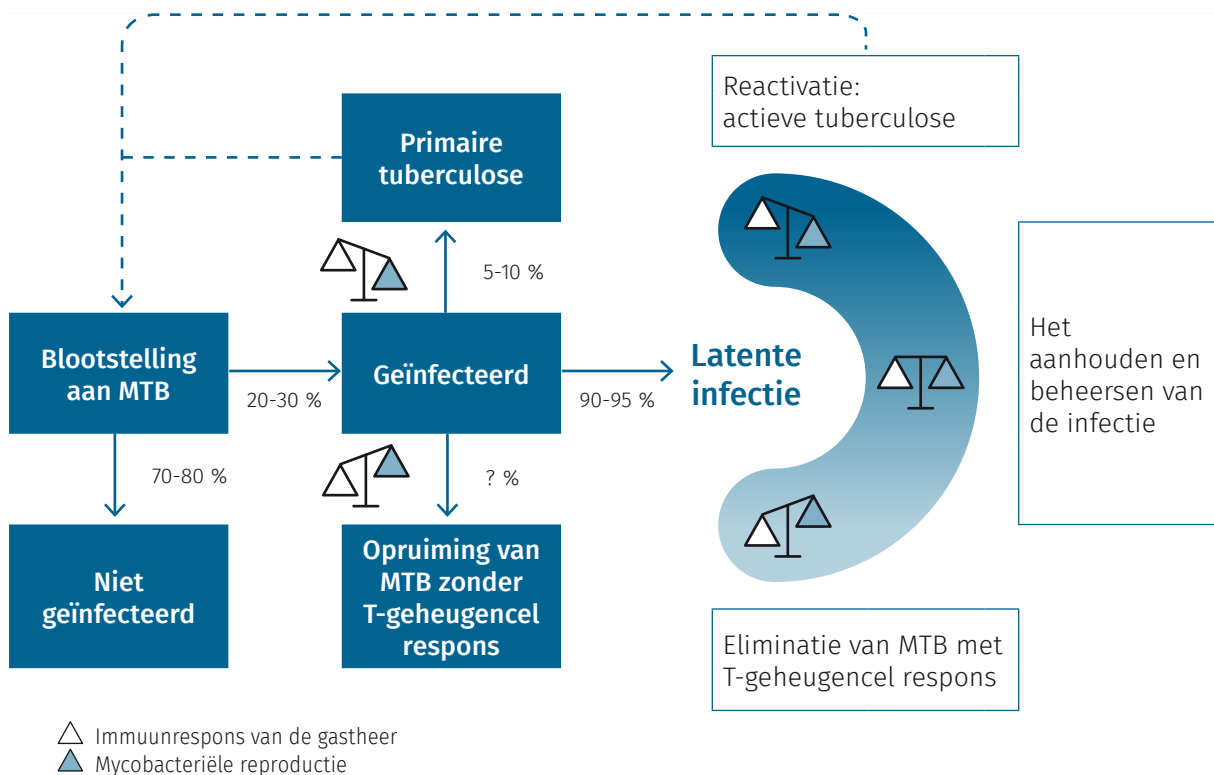
Enkel in landen met een lage incidentie, waar transmissie minimaal is, levert tuberculose, die ontstaat na een niet recente infectie, een substantiële bijdrage aan de ziektelast van actieve tuberculose. Belangrijk om te weten is dat de meeste van deze tuberculosegevallen in het algemeen niet leiden tot grote uitbraken. Dit komt waarschijnlijk door een goed functionerend gezondheidssysteem (dat LTBI-screening en -behandeling via contactonderzoek omvat) (11).

MTB-infectie ontstaat door inademing van geïnfecteerde aerosol-deeltjes die uitgeademd 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.

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 immunoreacties 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.



Figuur 1. Pathogenese van tuberculose-infectie, uit referentie (12)

Het levenslange risico op reactivering naar tuberculose voor een persoon met een gedocumenteerde LTBI wordt geschat op 5-15 %. De meerderheid ontwikkelt de ziekte binnen de eerste 5 jaar na besmetting/primaire infectie (12). 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 % (13). Indien er zich binnen 5 jaar geen ziekte ontwikkelt, is het resterende levenslange risico 2 % en 0,5 % na 10 jaar (14). 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 (11). 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 (15).

Immunodeficiëntie, en in het bijzonder gevorderde HIV-infectie met ernstige immunodepressie, is een belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling van actieve tuberculose. Primaire tuberculose, herinfectie met *M. tuberculosis* en reactivatie komen vaker voor bij deze risicogroep. De komst van combinatie AntiRetrovirale Therapie (cART) voor de behandeling van HIV heeft het risico op actieve tuberculose drastisch verminderd, met een sterke daling van de incidentie gaande van 44 % tot 80 %, afhankelijk van de setting (16) (17). In niet-endemische landen blijft het risico op actieve tuberculose bij HIV-geïnfecteerde patiënten onder cART hoger dan bij de algemene bevolking, maar met lage incidentiepercentages (1,64/1.000 persoonsjaren) (18).

De reactivering van een tuberculose-infectie kan voorkomen worden door preventieve behandeling. Huidige beschikbare regimes voor de behandeling van LTBI hebben een werkzaamheid die varieert tussen de 60 en 90 %, waarvan de bescherming tot 19 jaar kan duren voor personen in lage incidentielanden (19). 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 LTBI, uitvielen (“lost to follow-up”) (20). Verbeteringen in het LTBI-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’s” 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 LTBI-behandeling, oudere leeftijd (d.w.z. > 35 jaar) en de perceptie van risico en ernst van een LTBI (20).

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

3. LTBI-SCREENING

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

3.1.1. Risicofactoren voor LTBI om te evolueren naar actieve tuberculose

Hoewel bij de meeste personen met een LTBI 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 referentie 21 en 22

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	
Corticosteroïden ≥ 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 LTBI (23)

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 LTBI

Onderstaande is gebaseerd op de WHO-richtlijnen van 2015 (2) en geüpdatet met de ECDC-aanbevelingen van 2018 (7).

Systematische screening op LTBI 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 (24).
- Patiënten die immunosuppressieve therapie^[1] opstarten, zoals o.a. anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) behandeling, anti-CD52, anti-CD20, patiënten die zich voorbereiden op orgaantransplantatie, ... (niet exhaustieve lijst).
- Patiënten die dialyse ondergaan.

Testen en LTBI-behandeling **moeten overwogen worden** bij:

- Gevangenen
- Immigranten uit hoge incidentielanden met een hoog risico, d.w.z. verzoekers om internationale bescherming (asielzoekers) <5 jaar en zwangere vrouwen (zie bijlage 1 voor een lijst met hoge incidentielanden) (het risico op reactivering is het hoogst in leeftijdsgroep 0 – 5 jaar)
- 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 LTBI **niet aanbevolen** bij personen met diabetes, alcoholmisbruik, rokers en personen met ondergewicht (op voorwaarde dat ze niet tot bovenstaande lijst behoren).

1 Bij voorkeur worden alle immuno-diagnostische testen 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.

3.1.3. Testen/onderzoek bij kinderen^[2]

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^[3]. Wanneer een kind jonger dan 5 jaar negatief test bij de eerste LTBI-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 (25).

Bij kinderen is voorafgaande BCG-vaccinatie nooit een contra-indicatie om te testen op LTBI (26). Een enkel BCG-vaccin bij de geboorte leidt tot een positieve THT die meestal tijdens de volgende 10 jaar langzaam verdwijnt (21) (27). Bij kinderen die als pasgeborene (tussen dag 1 en dag 28) gevaccineerd werden, verloor 85 % binnen 2 tot 3 jaar test reactiviteit (28). Op de leeftijd van 10 jaar had minder dan 1 % van de kinderen een THT-reactie van 10 mm of meer (29).

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 LTBI 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 sterftecijfer (30).

Voor vrouwen met een risico op tuberculose biedt zwangerschap een belangrijke mogelijkheid om te screenen op LTBI. 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

Verschuivende onderzoeken hebben aangetoond dat bij ouderen reactivering en transmissie frequenter zijn in een zorginstelling dan bij thuiswonenden (31). 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

2 Kind tussen 0-15 jaar

3 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)

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 LTBI wordt niet aanbevolen bij binnenkomst in een instelling:

- Testen op LTBI 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 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 (31).

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

Een LTBI-behandeling vermindert het risico op actieve tuberculose bij HIV-geïnfecteerde personen, gepaard met het bijkomend beschermend effect door cART (32) (33) (34). Het bepalen van een LTBI-screening en behandelingsstrategie is echter niet eenvoudig. Er bestaat geen prospectief onderzoek in lage incidentielanden dat het bijkomende voordeel van een LTBI-behandeling bovenop goed opgevolgde cART aantoonde, omdat alle onderzoeken hierover plaatsvonden in sub-Sahara-Afrika (endemische setting) (32) (34). Ten tweede is de gevoeligheid van de THT en IGRA verminderd bij HIV-infectie door een sterke daling van het aantal CD4+ (35). 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 LTBI-screening bij PLHIV:

Doelpopulatie

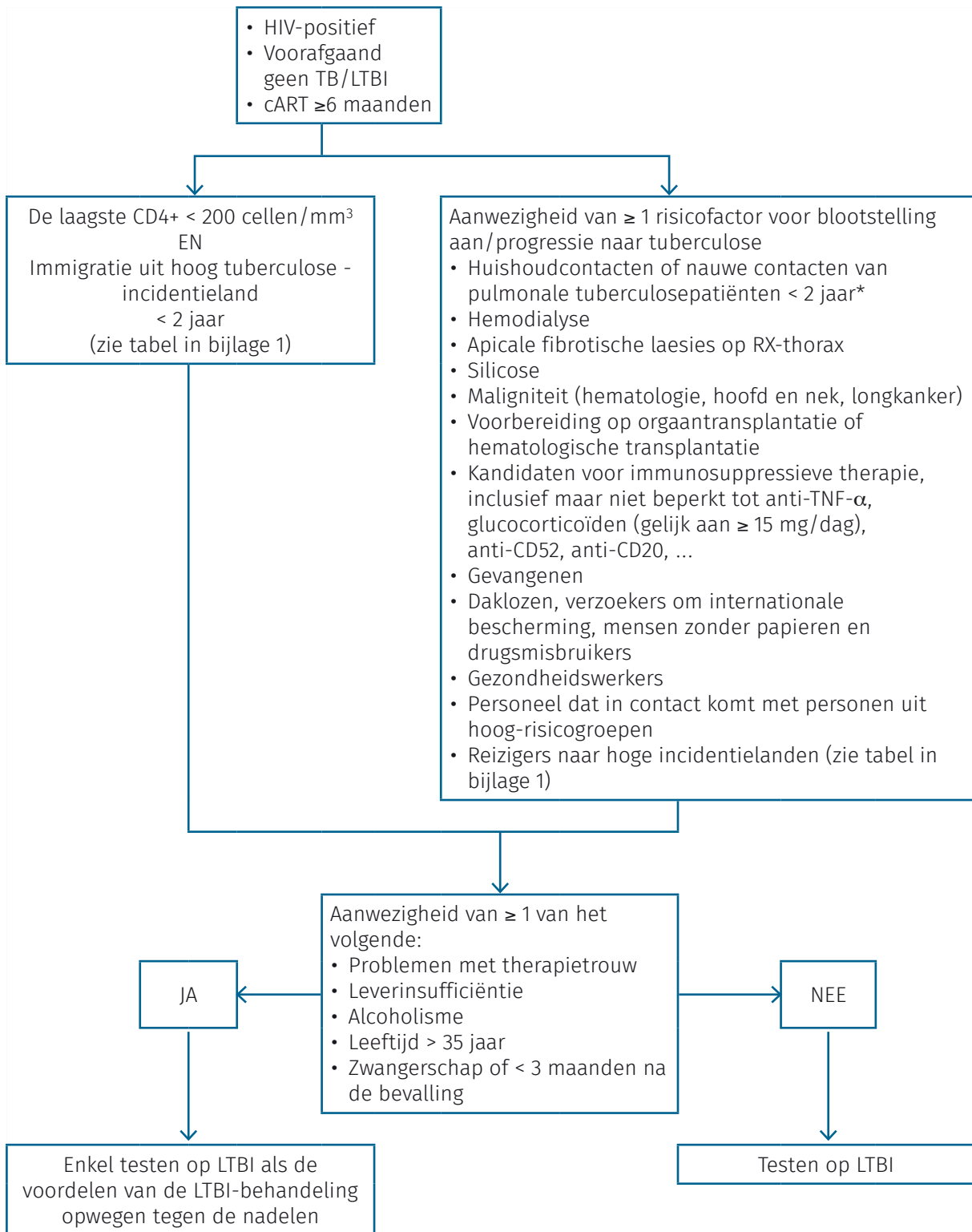
- LTBI-screening moet overwogen worden bij HIV-positieve personen met een basis CD4+ T-cel telling < 200 cellen/mm³ **EN** met een voorgeschiedenis van immigratie uit een hoog incidentie land voor tuberculose in de afgelopen 2 jaar (zie tabel in bijlage 1).
- LTBI-screening moet overwogen worden bij HIV-positieve personen met ≥ 1 risicofactor voor blootstelling aan *M. tuberculosis* of progressie naar actieve tuberculose (zie figuur 2).

Timing van de screening:

- LTBI-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 LTBI, na uitsluiting van actieve tuberculose, ongeacht het LTBI-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 LTBI ongeacht het LTBI-testresultaat (zie 4.1.2.b)

Figuur 2. Wanneer screenen voor LTBI bij personen die leven met HIV (gebaseerd op referentie 24)

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

Er is weinig nieuwe informatie beschikbaar in de recente literatuur over LTBI bij fibrotische laesies, referenties citeren de belangrijkste onderzoeken uit de jaren 70 (36) (37) (38).

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 (36) (39).

Fibrotische laesies zijn om drie redenen belangrijk (36):

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 LTBI-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 (36):

- 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 (40).
- 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 (36).

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 (36). Wanneer de LTBI-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 LTBI. Onderzoek vond conversie van de THT 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) (41).

Toch moet LTBI-screening enkel uitgevoerd worden bij reizigers die een groot risico hebben op het ontwikkelen van tuberculose (bijvoorbeeld vrijwilligers, langdurige avontuurlijke reizigers, backpackers, ...) (42). 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 LTBI-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.

Een lijst met hoge incidentielanden voor tuberculose is terug te vinden in bijlage 1.

Er zijn weinig aanwijzingen dat een THT of IGRA nuttig is bij personen met een laag risico op ziekteprogressie. Het documenteren van een negatieve test kan echter helpen om te beslissen of een preventieve behandeling gestart moet worden wanneer een conversie heeft plaatsgevonden na blootstelling. Het documenteren van de resultaten van de test voorafgaand aan de reis is belangrijk bij reizigers die na terugkeer geïdentificeerd worden als kandidaten voor LTBI-screening.

Screening aan de hand van een THT in een populatie van reizigers met een heel laag risico kan leiden tot vals positieve testen, wat leidt tot onnodig diagnostisch onderzoek en behandeling. Daarom is het belangrijk dat elke positieve THT vóór de reis wordt bevestigd aan de hand van een IGRA om de specificiteit te verhogen (43). Wanneer LTBI gediagnosticeerd wordt, moet de indicatie om preventieve behandeling te starten geval per geval bekeken worden door een expert, aangezien het risico op progressie naar actieve tuberculose extreem laag kan zijn wanneer de diagnose gesteld werd vóór de eigenlijke reis. Indien de LTBI-test vóór de reis negatief bleek, moet de LTBI-screening herhaald worden 6 weken tot 3-4 maanden na de reis (41).

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 (31). 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 verzoekers om internationale bescherming, ...

De nood om te testen op LTBI 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 LTBI 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 LTBI 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 immuungedeprimeerde 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 verzoekers om internationale bescherming of gevangenen, afhankelijk is van de arbeidsgeneeskundige risicobeoordeling die periodiek moet worden gedaan.

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

In 3.1.2 werd vermeld dat het testen en behandelen van LTBI overwogen moet worden voor zowel gevangenen als voor verzoekers om internationale bescherming jonger dan 5 jaar (of zwangere vrouwen) uit hoge incidentielanden. In België zijn specifieke strategieën ontwikkeld voor de systematische screening van deze risicogroepen. De specifieke omstandigheden die het gebruik van LTBI-testen rechtvaardigen, worden uitgelegd in de respectievelijke aanbevelingen^[4].

4 Strategie in de gevangenissen:

https://tuberculose.vrgt.be/sites/default/files/Richtlijnen%20tuberculose%20gevangenissen%20Belgi%C3%AB%202007_3.pdf (Nederlandstalige versie)

https://www.fares.be/static/front/upload/1/upload/files/publications%20TBC/Strat%C3%A9gies/2007-Recommandations_TBC_prisons.pdf (Franstalige versie)

https://www.fares.be/static/upload/1/2/Strat%C3%A9gie_TBC_DA_2017-complet.pdf (Aanvullingen 2017)

Strategie bij verzoekers om internationale bescherming:

https://www.fares.be/static/upload/1/2/Strat%C3%A9gie_TBC_DA_2017-complet.pdf (Franstalige versie)

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

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

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 LTBI enkel indirect gedetecteerd worden. Momenteel zijn er twee immunodiagnostische testen beschikbaar voor het screenen van LTBI, de *in vivo* THT 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 2.

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 corticosteroiden en bij patiënten die gevaccineerd werden met het BCG-vaccin (44). 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 QFT®-tuberculosis Gold-Plus (QFT®-Plus) (door QIAGEN) en 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 3.

Er is geen gouden standaard voor de diagnose van LTBI. Alle testen zijn geëvalueerd bij patiënten met actieve tuberculose (in plaats van LTBI). Ook kunnen deze testen LTBI niet onderscheiden van actieve tuberculose. Om die reden moet actieve tuberculose (met behulp van conventionele middelen) steeds uitgesloten worden voordat een LTBI-behandeling 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 referentie 45 en 46

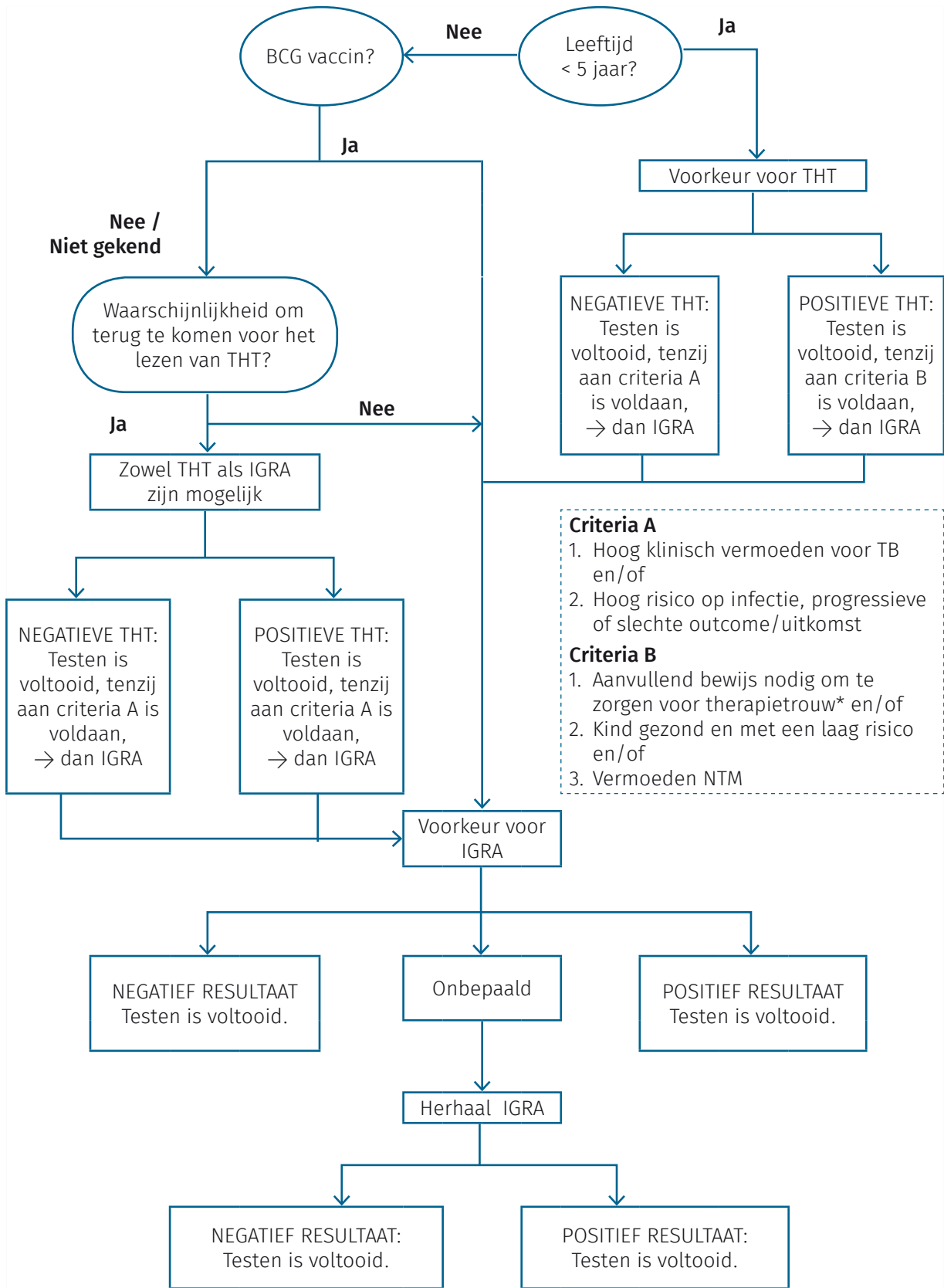
Kenmerken	THT	IGRA
Aantal bezoeken	2	1
Tijd om resultaten te lezen	48-120u	24u
Opgeleid personeel nodig	Ja	Ja
Bloedafname nodig	Nee	Ja
Intradermale injectie nodig	Ja	Nee
Nood aan laboratoriumapparatuur	Nee	Ja
Kruisreactiviteit met BCG	Ja	Nee
Kruisreactiviteit met NTM	Ja	Onwaarschijnlijk
Conversies/reversies	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 (47) (48)	84 %	84 % globaal 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 (47) (48) (49)	88 % globaal (positief vanaf 10 mm) 93 % bij niet BCG-gevaccineerden 49 % bij BCG-gevaccineerden	92 % globaal 91 % QFT assays 94 % T-spot

3.3.2. LTBI-screening bij kinderen

Het doel van LTBI-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 LTBI-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 (50) 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 (47) (48) (51). 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 settings 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) (53). 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 49).

3.3.3. LTBI-screening tijdens zwangerschap

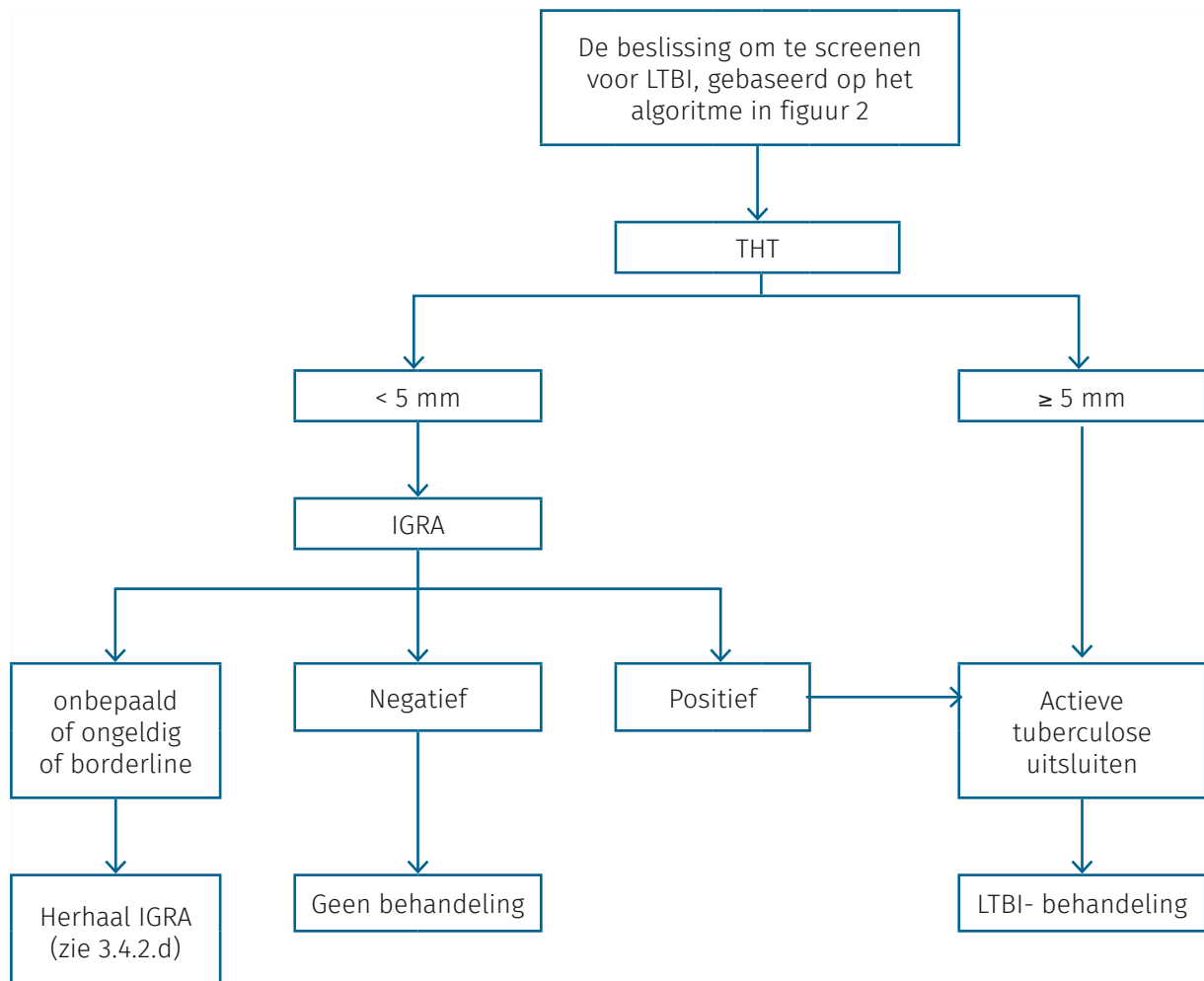
Zowel THT als IGRA kunnen tijdens de zwangerschap gebruikt worden. De resultaten van beide testen veranderen niet tijdens de zwangerschap en vormen ook geen gevaar voor het ongeboren kind (30).

3.3.4. LTBI-screening bij PLHIV

LTBI-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 (54).

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 LTBI bij PLHIV (gebaseerd op referentie 24)

3.3.5. Samenvatting: THT of IGRA? Of allebei?

3.3.5.a. Situaties waarbij de voorkeur naar THT gaat

De THT wordt aanbevolen bij continue blootstelling aan MTB, bijvoorbeeld in de context van beroepsmatige blootstelling bij zorgverleners, personeel van gevangenissen of opvangcentra voor verzoekers om internationale bescherming. 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.

Bij kinderen jonger dan 5 jaar krijgt de THT 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 risicogebeurtenis 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 risicogebeurtenis 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 (55). Het is ook mogelijk om de THT en IGRA simultaan uit te voeren.

De tweestapsbenadering is nuttig voor:

- Personen met immunodpressie, zoals HIV-geïnfecteerde 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 LTBI-behandeling 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 (55), 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).

Diameter induratie	Interpretatie	
< 5 mm	Negatief	
≥ 5 mm	Positief	<ul style="list-style-type: none"> • 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-TNF-α behandeling)
5-9 mm	Twijfelachtig	<ul style="list-style-type: none"> • Personen die recent contact hadden met een besmettelijke tuberculosepatiënt • Personen ouder dan 65 jaar
≥ 10 mm	Positief	<ul style="list-style-type: none"> • 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) (56)
10-14 mm	Twijfelachtig	<ul style="list-style-type: none"> • 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 ^[5]	Interpretatie	
< 5 mm	Negatief	
≥ 5 mm	Positief	<ul style="list-style-type: none"> • Kinderen die recent contact hadden met een besmettelijke tuberculosepatiënt • Kinderen met immunodepressieve aandoeningen, waaronder HIV-infectie • Kinderen die immunosuppressieve therapie krijgen, inclusief anti-TNF-α behandeling of immunosuppressieve doses van corticosteroïden
≥ 10 mm	Positief	<ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> – Geboren, of ouders geboren in een regio met een hoge prevalentie – Reizen naar regio's met een hoge prevalentie
≥ 15 mm	Positief	

3.4.1.b. Negatieve screeningresultaten bij contacten

Een negatief LTBI-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 LTBI-screening niet uitgesteld worden, aangezien non-reactiviteit 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 (25) 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 (57) (zie 3.3.5.c.).

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

5 Het gebruik van verschillende THT cut-offs voor BCG-gevacceerde en niet-gevacceerde kinderen is geen universeel beleid. Een recent overzicht van nationale en internationale tuberculoserichtlijnen bij kinderen heeft uitgewezen 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.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 LTBI-behandeling 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 % (58). 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 (58).
- 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 (59).

- 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 (60).
- 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	<ul style="list-style-type: none"> • Verkeerde opslag (blootstelling aan licht gedurende meer dan 24 uur boven 8°C) • Contaminatie, onjuiste verdunning of chemische denaturatie
Administratie	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Onervaren of bevooroordeelde lezer • Fout bij registratie
Biologisch (niet corrigeerbaar)	
Infecties	<ul style="list-style-type: none"> • 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)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 plaatsnemen (61).
Immunosuppressiva	<ul style="list-style-type: none"> • Hoge dosis corticosteroïden, TNFα-remmers, anti-CD52, anti-CD20 en andere soortgelijke medicatie
Metabole ziekten	<ul style="list-style-type: none"> • Ongecontroleerde diabetes, chronisch nierfalen, ernstige ondervoeding, stress (chirurgie, brandwonden)
Ziekten van lymfoïde organen	<ul style="list-style-type: none"> • Lymfoom, chronische lymfatische leukemie, sarcoïdose
Leeftijd	<ul style="list-style-type: none"> • Kinderen < 6 maanden; ouderen (\geq 65 jaar)

3.4.1.f. Conversie van een THT

Er is enkel sprake van een conversie 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 LTBI.

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 anamnestiche serologische respons. Dit effect kan ook voorkomen na een infectie met NTM of na een vaccinatie met BCG (31). 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) (63). 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 (64). 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 LTBI-behandeling 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 LTBI-behandeling starten.

3.4.2. Interpretatie van de IGRA

Om de waarschijnlijkheid van een LTBI 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 B3.2). Gebruikmakend 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 B3.2). Wanneer het resultaat onbepaald is, moet de test herhaald worden, tenzij er twijfel bestaat over de immunestatus 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 (65) 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

	Waarde geobserveerd in TB1 of TB2				
	< 0.2	0.2 – 0.35	0.35	0.35-0.7	> 0.7
Interpretatie	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 B3.3). Wanneer de telling in de Nil Control of in de Positive Control een ongeldig resultaat aangeeft (zie figuur B1 in bijlage B3.3), 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 ONBEPAALEDE, ONGELDIGE EN BORDERLINE RESULTATEN VAN IGRA-TESTEN

Als het testresultaat niet toelaat een conclusie te trekken, zal het laboratorium het resultaat ingeven als *onbepaald* bij de QFT®-Plus test (zie bijlage B3.2.3) of *ongeldig* bij de T-SPOT®.TB test (zie bijlage B3.3).

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 (65) kunnen de reproduceerbaarheid van IGRA's beïnvloeden en leiden tot vals negatieve resultaten.
- Buiten het mazelenvaccin, 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 mazelenvaccinatie en THT of IGRA. Dit betekent dat men minstens 6 weken na de vaccinatie moet wachten om te testen met IGRA of THT(61).

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 (66). Deze reactie verschijnt na 72 uur en verdwijnt binnen 3 maanden (66). 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 (65).

4. BEHANDELING VAN LATENTE TUBERCULOSE INFECTIE

4.1. WIE MOET BEHANDELD WORDEN VOOR LTBI?

4.1.1. Algemene houding

4.1.1.a. Positieve LTBI-test = LTBI-behandeling

Bepaalde groepen opgesomd in 3.1.1 hebben een (heel) hoog risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose na besmetting en moeten getest worden op LTBI. Indien één van beide testen positief is, moet preventieve behandeling overwogen worden. De behandeling van LTBI is cruciaal voor de controle en eliminatie van tuberculose omdat deze behandeling het risico op progressie van een LTBI naar een actieve TB-ziekte substantieel vermindert.

De huidige beschikbare geneesmiddelen voor de behandeling van LTBI hebben een werkzaamheid van 60 tot 90 %, waarbij de bescherming tot 19 jaar kan duren in lage incidentielanden zoals België (13). Indien de behandelingsrichtlijnen zoals beschreven in 4.2 worden opgevolgd, wegen de voordelen van alle behandelingsopties op tegenover de mogelijke schade volgens de WHO (5).

4.1.1.b. Discordante resultaten tussen de THT en de IGRA

Het gebruik van zowel een THT als een IGRA voor LTBI-screening wordt beperkt tot specifieke situaties en leidt vaak tot verschillende of discordante resultaten (67). Ofwel wordt een IGRA uitgevoerd in het kader van een twijfelachtige THT (zie 3.4.1.c), ofwel wordt twee-staps-testing gebruikt om de sensitiviteit en specificiteit van de screening te verhogen. Indien beide testen werden uitgevoerd en er tegenstrijdige resultaten zijn, dan moeten volgende punten in overweging genomen worden:

- a. Een adequate klinische op-punt-stelling inclusief de medische voorgeschiedenis om de resultaten te interpreteren.
- b. Indien er in de medische voorgeschiedenis geen recente BCG-vaccinatie blijkt, en indien één van beide testen positief is, moet LTBI-behandeling overwogen worden als het risico op het ontwikkelen van actieve TB hoog is (immuundepressie, recent contact, ...). Bij personen die BCG gevaccineerd zijn, moet de mogelijkheid van een vals positieve THT geëvalueerd worden, gebaseerd op de overwegingen in 3.4.1.d.

Tabel 8. Richtlijnen voor de interpretatie van LTBI-screening wanneer zowel de resultaten van de THT als IGRA beschikbaar zijn (68).

	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 behandeling voor LTBI			Overweeg behandeling voor LTBI	Behandeling voor LTBI is niet nodig	Overweeg NTM. Vraag advies van specialist	Herhaal IGRA of baseer interpretatie op basis van THT resultaat
THT twijfelachtig	Overweeg behandeling voor LTBI	Herhaal THT	Overweeg behandeling voor LTBI	Overweeg behandeling voor LTBI	Behandeling voor LTBI is niet nodig		Herhaal IGRA
THT negatief	Overweeg behandeling voor LTBI	Behandeling voor LTBI 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 LTBI-behandeling op te starten	Behandeling voor LTBI is niet nodig		

4.1.2. Aanpak in specifieke situaties

4.1.2.a. Kinderen (2) (9) (69)

- Omdat kinderen met een positieve LTBI-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 LTBI-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 LTBI werd uitgesloten kan de LTBI “profylaxe” gestopt worden.
- Bij immuungecompromitteerde kinderen wordt onmiddellijk een volledige preventieve behandeling opgestart, onafhankelijk van het resultaat van de eerste LTBI-test. Een tweede test is niet nodig.

“**Profylaxe tijdens de vensterperiode**” is de praktijk om LTBI-negatieve contacten van TB-gevallen te behandelen met preventieve therapie gedurende de vroege periode wanneer de LTBI-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 met HIV (PLHIV)

- Indien de LTBI-test positief is: schrijf LTBI-behandeling voor.
- Indien de LTBI-test negatief is: er is geen nood om LTBI-behandeling voor te schrijven, tenzij de HIV-persoon een contact is van een besmettelijke tuberculosepatiënt (zie 3.1.4.c). Een volledige LTBI-behandeling moet voorgeschreven worden zonder de LTBI-test te herhalen na 2 maanden.
- Indien testresultaten tegenstrijdig zijn: overweeg LTBI-behandeling 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 beïnvloedt de pathogenese van tuberculose of het risico op progressie naar actieve tuberculose na blootstelling niet, en heeft geen effect op de behandelingsrespons (70) (71). Tijdens de zwangerschap en 3 maanden postpartum zou er echter een hoger risico kunnen zijn op hepatotoxiciteit door INH. Het uitstellen van een LTBI-behandeling wordt aangeraden (30).
- Overweeg onmiddellijke behandeling indien de vrouw HIV-positief is, of als ze een recent contact is, en monitor nadat actieve TB werd uitgesloten. Indien er geen risicofactoren zijn (immunodeficiëntie of HIV) voor progressie naar actieve TB, wordt de LTBI-behandeling uitgesteld tot 3 maanden na de bevalling.
- Indien de behandeling werd opgestart voor de zwangerschap, moet de behandeling verdergezet worden (72).
- Borstvoeding is niet gecontra-indiceerd bij vrouwen die een (niet-MDR) LTBI-behandeling nemen.
- Ongeveer 3 % van de maternale dosis wordt uitgescheiden in de borstmelk. De hoeveelheid INH in de borstmelk is onvoldoende voor de behandeling van kinderen met LTBI.

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

Zoals bij andere vormen van LTBI moet het voordeel van een LTBI-behandeling 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) (36). 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 LTBI-behandeling 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 LTBI-behandeling afwegen tegen de omvang van de letsels.

4.1.3. Speciale situatie: preventieve behandeling bij contacten van MDR-TB

Voordat een beslissing genomen wordt over de preventieve therapie bij personen die contact hadden met een besmettelijk geachte MDR-TB-index, zou expert advies ingewonnen moeten worden. Er is weinig evidentie over de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van anti-TB-geneesmiddelen om actieve tuberculose te voorkomen bij door MDR-TB-gevallen besmette volwassenen en kinderen.

Daarnaast zijn gevoeligheidsbepalingen (antibiogram) voor geneesmiddelen gebruikt als preventieve therapie bij MDR-contacten technisch en logistiek moeilijk. De middelen gebruikt voor MDR-TB zouden kunnen leiden tot druggerelateerde schade, wat extra kosten met zich meebrengt voor nauwlettende opvolging.

Alle contacten moeten getest worden voor LTBI.

- Kinderen <5 jaar en immuungecompromitteerde personen van alle leeftijden met een positieve LTBI test zouden preventieve therapie moeten krijgen, na uitsluiting van actieve TB, voor een periode van 6 maanden.
- Gebaseerd op expert opinie (73) kan aan alle andere contacten met een positieve LTBI-test, ongeacht de leeftijd, preventieve therapie aangeboden worden voor een duur van 6 maanden, dit na het uitsluiten van actieve TB (74). Indien de behandeling niet opgestart werd omdat het geweigerd werd of omdat er contra-indicaties waren of twijfels over de therapietrouw, dan zijn regelmatige klinische en radiologische monitoring aangewezen gedurende 2 jaar, om de 2 à 3 maanden in het eerste halve jaar, en om de 6 maanden daarna.
- Indien de LTBI-test negatief is, zou vensterprofylaxe moeten voorgeschreven worden bij heel jonge kinderen en bij HIV-geïnfecteerde personen met nauw en langdurig contact met MDR-TB-patiënten die waarschijnlijk infectieus zijn (sputum-positief, hoestende index met cavitaire letsels, of het voorkomen van THT conversies bij andere contacten wijzend op transmissie). Een tweede LTBI-test moet uitgevoerd worden 8 tot 12 weken na de datum van de laatste blootstelling. Als deze positief is, moet preventieve therapie voortgezet worden voor de totale duur van 6 maanden. Als de herhaalde test negatief is, kan de profylaxe gestopt worden maar niet vóór 12 weken na de datum van de laatste blootstelling.

Het schema voor preventieve therapie bestaat uit 2 geneesmiddelen. De keuze van de medicatie zal bepaald worden op basis van de resultaten van het antibiogram en de sensitiviteitsbepalingen (DST) van de stam van de index.

- Wanneer de stam gevoelig is voor fluoroquinolonen zou het eerste geneesmiddel in het schema moxifloxacin of levofloxacin moeten zijn. Het tweede middel zou ethambutol moeten zijn (75) (maar bij jonge kinderen mag dit niet de eerste keuze zijn) of prothionamide. Indien dit geen optie is, moet er een ander geneesmiddel gekozen worden op basis van de DST-resultaten van het indexgeval (76), maar PZA moet vermeden worden omdat werd aangetoond dat de combinatie met een fluoroquinolone vaker voor bijwerkingen zorgt (77).
- Indien de DST van het indexgeval aangeeft dat de stam resistent is tegen fluoroquinolones, dan moeten MDR-TB-experten advies geven.

4.2. BEHANDELINGSSCHEMA'S VOOR LTBI

4.2.1. Algemene aandachtspunten

Verscheidende behandelingsschema's zijn mogelijk. In België zijn de belangrijkste opties INH monotherapie, RMP monotherapie en een combinatie van INH + RMP. De combinatie van INH + Rifapentine, een rifamycine met een serumhalfwaardetijd 5 keer groter dan die van RMP, waardoor wekelijkse dosering mogelijk is, wordt hier niet in acht genomen omdat Rifapentine niet beschikbaar is op de Belgische markt. De combinatie van RMP en PZA werd verlaten vanwege de hogere hepatotoxiciteit (78) (79) (80).

Een meta-analyse uit 2014 (81) toonde aan dat er relatief weinig directe vergelijkingen bestaan tussen de verschillende regimes en dat sommige studies enkel zeer beperkte data aanleverden, zeker voor huidige schema's. Geen enkele studie toonde superioriteit aan van het ene schema boven het andere. Voor wat betreft veiligheid werden minder hepatotoxische voorvallen gezien voor het 3 tot 4 maanden RMP-schema in vergelijking met de 6- en 9-maanden-INH-schema's. Het bewijsniveau blijft echter laag. Er is op dit moment geen aanbeveling om een schema met RMP te verkiezen boven een schema met INH bij patiënten met een hoger risico op hepatotoxiciteit.

De 2018 LTBI-richtlijnen van de WHO (5) stipuleren dat **6 maanden dagelijkse monotherapie met INH het standaardregime** is voor zowel volwassenen als kinderen, zowel in landen met een hoge als lage TB-incidentie, inclusief voor mensen met HIV.

De WHO beveelt daarenboven aan dat PLHIV baat zouden kunnen hebben bij een continue inname van INH gedurende 36 maanden, zeker indien ze een positieve THT (82) hebben, maar enkel in die settings met hoge TB-prevalentie en -transmissie.

De combinatie van dagelijks INH en RMP voor 3 maanden of dagelijks RMP-monotherapie voor 4 maanden kan een goed alternatief zijn als er weinig RMP-resistentie is in het betrokken land. De werkzaamheid en veiligheid van deze schema's zijn vergelijkbaar met die van INH-monotherapie (83) (84). Van kortere schema's werd aangetoond dat ze significant geassocieerd worden met een verbeterde therapietrouw.

Bij kinderen is het 6-maanden-INH-schema zeer werkzaam in klinische trials, maar de effectiviteit in real life is beperkt door de slechte therapietrouw en lage rates van volledige uitname. Schema's die 4 maanden dagelijkse RMP gebruiken (85) of 3 maanden dagelijkse INH en RMP (86) zijn veilig en vertonen significant meer volledig uitgenomen behandelingen. Als kinderen onder borstvoeding of adolescenten behandeld worden met een schema dat INH bevat, wordt aanbevolen om aan te vullen met pyridoxine (vitamine B6) 2mg/kg/dag.

Tijdens zwangerschap en lactatie is dagelijks INH gedurende 6 maanden het te verkiezen schema. Aanvulling met pyridoxine (vitamine B6) 250mg/week is aanbevolen.

Vanwege de interactie met orale anticonceptiva is RMP niet aanbevolen voor een LTBI-behandeling bij vrouwen die de pil nemen.

Als van een persoon bekend is dat deze blootgesteld werd aan een besmettelijke TB-patiënt met een INH-resistente stam, of als een persoon overgevoelig is aan INH, wordt een kuur met RMP aanbevolen.

Bij PLHIV moeten schema's met RMP zeer voorzichtig gebruikt worden als er behandeling is met verschillende antiretrovirale medicijnen.

Indien het niet mogelijk is om een schema op basis van INH voor te schrijven, bv. wanneer de stam van de index INH-resistent is, vraag dan een expert om advies over de mogelijkheid van een alternatief cART-schema.

4.2.2. Aanbevolen LTBI-behandelingen in België

Bij het kiezen van de gepaste behandelingsopties zal de clinicus de karakteristieken van de patiënten die de behandeling zullen krijgen in overweging moeten nemen, om zeker te zijn dat de behandeling niet enkel opgestart wordt maar ook helemaal voltooid wordt. Alle voorgestelde medicatieschema's kunnen zelf toegediend worden. Directly Observed Therapy (DOT), of inname onder toezicht, kan helpen om de therapietrouw te verbeteren, maar de inspanning, tijd en kost moeten voorzichtig afgewogen worden tegenover het verwachte voordeel. Tabel 9 toont de aanbevolen schema's voor de behandeling van LTBI in België.

Tabel 9. LTBI behandelingsschema's aanbevolen in België	
Behandelingsschema	Indicatie
6H (INH dagelijks gedurende 6 maanden)	Standaard aanbevolen behandelingsschema in België
3 RH (dagelijks RMP en INH gedurende 3 maanden)	Kinderen < 2 jaar ^[6]
4 R (RMP dagelijks gedurende 4 maanden)	} Goed alternatief indien therapietrouw een probleem is, zeker bij kinderen
	Indien het geweten is dat de stam van het indexgeval INH-resistent is

Een belangrijke beperking waarmee rekening moet gehouden worden, is dat RMP, als het voorgeschreven wordt voor een preventieve therapie, niet terugbetaald wordt in België. BELTA-TBnet kan deze kost onder bepaalde voorwaarden dekken. Verdere uitleg over het BELTA-TBnet-project en contactinformatie vindt men op www.belta.be.

6 Deze aanbeveling is gebaseerd op volgende beschouwingen:

- Betere therapietrouw door kortere behandelingsduur
- Beste alternatief bij afwezigheid rifapentine
- Vaak is het op het moment van de start van de vensterprophylaxe niet geweten of dat het indexgeval resistent is tegen INH. Dit is vooral belangrijk bij jonge kinderen die een groter risico hebben op ernstigere vormen van TB.

Tabel 10 toont de aanbevolen dosissen voor INH en RMP. Deze geneesmiddelen zijn commercieel beschikbaar in België onder de namen Nicotibine® (isoniazide) en Rifadine® (rifampicine). Meer informatie over deze geneesmiddelen is terug te vinden op de website van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI/CBIP)^[7] onder 11.1.8.1 (isoniazide) en 11.1.8.2 (rifampicine).

Tabel 10. Aanbevolen behandelingsdosis			
Geneesmiddel	Dosis per lichaamsgewicht		Maximum dosis
	Kind	Volwassene	
Dagelijks INH	10 mg/kg (range 7-15 mg)	5 mg/kg	300 mg
Dagelijks RMP	15 mg/kg (range 10-20 mg)	10 mg/kg	600 mg

Dosering is hetzelfde voor zowel mono- als bitherapie. Bij kinderen moet de dosis regelmatig aangepast worden in functie van veranderingen in gewicht. Magistrale bereidingen in capsules hebben de voorkeur boven siropen.

7 http://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=10355&trade_family=23382 (Nederlandstalige versie)
http://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=10355&trade_family=23382 (Franstalige versie)

4.3. VOOR HET STARTEN VAN LTBI-BEHANDELING

Voordat een LTBI-behandeling gestart wordt, moet actieve tuberculose^[8] 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 extra-pulmonaal) uit te sluiten.

Het is belangrijk dat deze onderzoeken en beoordeling gebeuren voor de start van een LTBI-behandeling, om de ontwikkeling van resistentie te voorkomen bij een patiënt die actieve TB zou kunnen hebben.

Indien deze onderzoeken geen actieve TB aantonen, kan een LTBI-behandeling gestart worden als de patiënt therapietrouw is en het risico op het ontwikkelen van actieve TB zwaarder weegt dan het risico op neveneffecten van de LTBI-behandeling.

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 LTBI-behandeling moeten uitgesloten worden, zoals overgevoeligheid aan medicatie die gebruikt zal worden én ernstig leverfalen. Baseline labotesten voor de meting van serum aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase 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 (87)
- 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 (88).

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

8 Diagnose en behandeling van tuberculose. Praktische handleiding. Aanbevelingen voor artsen.
http://www.belta.be/images/stories/Aanb_diag_%20behand_TB2010.pdf (Nederlandstalige versie)
http://www.belta.be/images/stories/Reco_diag_trait_TBC2010.pdf (Franstalige versie)

4.4. FOLLOW-UP TIJDENS BEHANDELING

4.4.1. Routinemonitoring

Regelmatige klinische opvolging van personen onder LTBI-behandeling is heel belangrijk om alsnog actieve TB uit te sluiten, om therapietrouw te verzekeren en om bijwerkingen te detecteren.

De behandelende arts moet de therapie goed en in detail uitleggen en het belang benadrukken van een volledige therapietrouw. Patiënten moeten voorgelicht worden hun zorgverleners te raadplegen in het geval van symptomen zoals paresthesie, anorexie, nausea, braken, abdominale pijn of ongemak, aanhoudende vermoeidheid of zwakte, donker gekleurde urine, bleke stoelgang of geelzucht.

Ook de clinicus moet waakzaam zijn voor bijwerkingen van de medicatie zoals neurotoxiciteit en hepatotoxiciteit, terwijl klinische evaluatie ook nodig is om de ontwikkeling van actieve TB uit te sluiten tijdens een LTBI-behandeling, als zich suggestieve symptomen voordoen.

Maandelijkse bloedafname wordt aangeraden voor de opvolging van hepatotoxiciteit bij mensen met verhoogde levertesten bij aanvang, bij chronische leveraandoeningen, HIV, zwangerschap en postpartum, alcoholmisbruik en IV-drugsgebruik. Bij kinderen is het risico op INH-gerelateerde hepatitis minimaal. Routinecontrole van levertesten is niet nodig, tenzij het kind risicofactoren voor hepatotoxiciteit heeft.

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) (89).

De in een systematische review geïdentificeerde determinanten voor het opstarten, het aanhouden en volledig uitnemen van de preventieve behandeling (89) waren: 1) nevenwerkingen, 2) langere duur van voorgeschreven behandeling, 3) legale status bij migranten, 4) grote afstand tot het gezondheidscentrum, 5) voorgeschiedenis van detentie/gevangenis, 6) afwezigheid van risicoperceptie, 7) aanwezigheid van stigma, 8) alcohol- en druggebruik, 9) werkloosheid en 10) tijd verlopen tussen diagnose en behandeling.

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 voor de verbetering van de therapietrouw en het behandelingssucces is heterogeen en niet beslissend. Technieken die de therapietrouw kunnen verbeteren, omvatten: medicatie-inname onder toezicht bij patiënten met een hoog risico (bv. PLHIV, jonge kinderen of TB-contactpersonen), patiënteducatie en instructies in de moedertaal van de patiënt bij elk bezoek, confidentialiteit, patiënt reminders zoals pillendozen, kalenders of timers. Ook economische incentives en het begeleiden naar sociale diensten kunnen de therapietrouw bevorderen.

Personen die hun LTBI-behandeling onderbreken of er niet in slagen ze volledig uit te nemen, moeten aangemoedigd worden om de behandeling alsnog te vervolledigen. Of het initiële regime voortgezet moet worden of een volledig nieuwe behandelingskuur moet worden opgestart, wordt weergegeven in tabel 11. Het zal afhangen van de immuunstatus van de patiënt, het tijdstip van de onderbreking, (tijdens de eerste 3 maanden of later), de duur van de onderbreking (meer of minder dan 6 maanden) en de hoeveelheid gemiste dosissen: het afkappunt is hier het missen van tenminste één derde van het beoogde regime. Voor een regime van 6 maanden betekent dit een onderbreking in de behandeling van 2 of meer opeenvolgende maanden of intermitterende onderbrekingen met een totale duur van 2 of meer maanden.

Continuatie van de behandeling betekent dat het originele regime verdergezet wordt tot de volledige duur van de beoogde behandeling. Bijvoorbeeld: als een INH-behandeling van 6 maanden onderbroken is voor 5 weken na 2 maanden, dan moet de persoon de resterende 4 maanden uitnemen. Het is dan niet nodig om de duur te verlengen.

Herstarten van de behandeling betekent dat een volledig nieuwe kuur geïnitieerd wordt. De duur van de nieuwe kuur zal identiek zijn aan de duur van de initiële kuur. Een verlenging van de behandeling is niet nodig. Alvorens de nieuwe kuur op te starten, moet actieve TB 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 LTBI-behandeling

		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 LTBI-behandeling 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) (90) (91). 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 (92).

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 LTBI-behandeling te stoppen na een zorgvuldige risico-batenanalyse.

Indien de voortzetting van de LTBI-behandeling de voorkeursoptie is, onderzoek dan andere oorzaken van acute leverreacties en wacht totdat de aspartaat en alanine 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 (2).

Iedere behandelende arts moet echter de balans opmaken tussen voordelen en risico's, indien de LTBI-behandeling 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 RMP monotherapie zou een geldig alternatief kunnen zijn (81).

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 dosisafhankelijk 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). Pyridoxine (vitamine B6) 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) (70) (93) (94).

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 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 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. 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, dient advies gevraagd te worden aan een expert 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. Landen met tuberculose-incidentie > 100/100.000 (WHO 2018^[9])

Land	Populatie (in miljoenen)	Tuberculose-incidentie per 100.000
Lesotho	2	665
Zuid Afrika	57	567
Filipijnen	105	554
Mozambique	30	551
Gabon	2	529
Democratische Volksrepubliek Korea	25	513
Timor-Leste	1	498
Marshalleilanden	0,1	480
Papoea-Nieuw-Guinea	3	432
Mongolië	3	428
Centraal-Afrikaanse Republiek	5	423
Namibië	3	423
Kiribati	0,1	413
Indonesië	264	379
Congo	5	376
Guinee-Bissau	2	374
Zambia	17	361
Angola	30	359
Myanmar	53	358
Cambodja	16	326
Democratische Republiek Congo	81	322
Kenya	50	319
Liberia	5	308
Eswatini (voorheen Swaziland)	1	308
Sierra Leone	8	301
Botswana	2	300
Verenigde Republiek Tanzania	57	269
Djibouti	1	269
Pakistan	197	267
Somalië	15	266
Madagaskar	25	238
Tuvalu	0,1	236

9 Gebaseerd op: Annex 1. *The WHO global database*. In: WHO Global tuberculosis report 2018. Afgezien van een aantal kleine verschuivingen, zal de lijst niet dramatisch veel veranderen van jaar tot jaar. Bij twijfel, raadpleeg de informatie op de WHO website voor de meest recente data: <https://www.who.int/tb/data/en/>

Land	Populatie (in miljoenen)	Tuberculose-incidentie per 100.000
Bangladesh	165	221
Zimbabwe	17	221
Nigeria	191	219
India	1.339	204
Uganda	43	201
Kameroen	24	194
Equatoriaal-Guinea	1	191
Afghanistan	35	189
Haïti	11	181
Guinee	13	176
Gambia	2	174
Kirgistan	6	170
Democratische Volksrepubliek Laos	7	168
(Federale Staten van) Micronesia	0,1	165
Ethiopië	105	164
Nepal	29	159
Thailand	69	156
Tsjaad	15	154
Ghana	29	152
Ivoorkust	24	148
Zuid-Soedan	13	146
Bhutan	0,8	134
Kaapverdië	0,5	134
Malawi	19	133
Vietnam	96	129
Senegal	16	122
Sao Tomé en Príncipe	0,2	118
Peru	32	116
Groenland	0,6	116
Burundi	11	114
(Plurinationale Staat) Bolivia	11	111
Palau	0,1	106

Bijlage 2. **De tuberculinehuidtest (THT)**

B2.1. 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 gecommmercialiseerde PPD als bio-equivalent beschouwd wordt (55) (96), tonen vergelijkende studies variaties tussen de formuleringen met betrekking tot de relatieve overvloed van verschillende eiwitten die testresultaten kunnen beïnvloeden (97). 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.

B2.2. 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 adenopathieën. Deze observaties moeten worden geregistreerd, omdat ze heel specifiek zijn voor een reactie van een *M. tuberculosis* infectie (98).

B2.3. Allergische reacties en andere secundaire effecten van de tuberculinehuidtest

Een gelokaliseerde overgevoeligheid kan onmiddellijk optreden in de vorm van een erythemateuze 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 (91) (99). Omwille van deze lage incidentie is de aanwezigheid van een arts niet noodzakelijk. Wanneer de volksgezondheidsautoriteiten 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 (100). Een vasovagale reactie is geen contra-indicatie voor toediening van THT in de toekomst.

Bijlage 3. De IGRA-testen

B3.1. 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 laboratoriumapparatuur 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 LTBI-screening de QFT®-Plus en de T-SPOT®. TB.

B3.2. 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

B3.2.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 achtergrondruis 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

B3.2.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 bloedafnames 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 geogst en een ELISA-test wordt uitgevoerd om de IFN- γ niveaus (IE/ml) in elke buis te meten.

B3.2.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 (IE/ml)	TB1 min Nil (IE/ml)	TB2 min Nil (IE/ml)	Mitogeen min Nil (IE/ml)	QFT-Plus resultaat	Rapport/interpretatie
≤ 8.0	≥ 0.35 en ≥ 25 % van Nil	ledere/elke concentratie	iedere/elke concentratie	positief	<i>M. tuberculosis</i> infectie is waarschijnlijk
	ledere/elke concentratie	≥ 0.35 en ≥ 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	ledere/elke concentratie				

De Nil buis past zich aan voor de achtergrondruis, 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 immuunstatus 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 0.7IE/ml (101).

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

Test resultaat	TB1 meting	TB2 meting
<input type="checkbox"/> Positief	Waarde in IE/ml	Waarde in IE/ml
<input type="checkbox"/> Negatief		
<input type="checkbox"/> 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.

B3.3. 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)

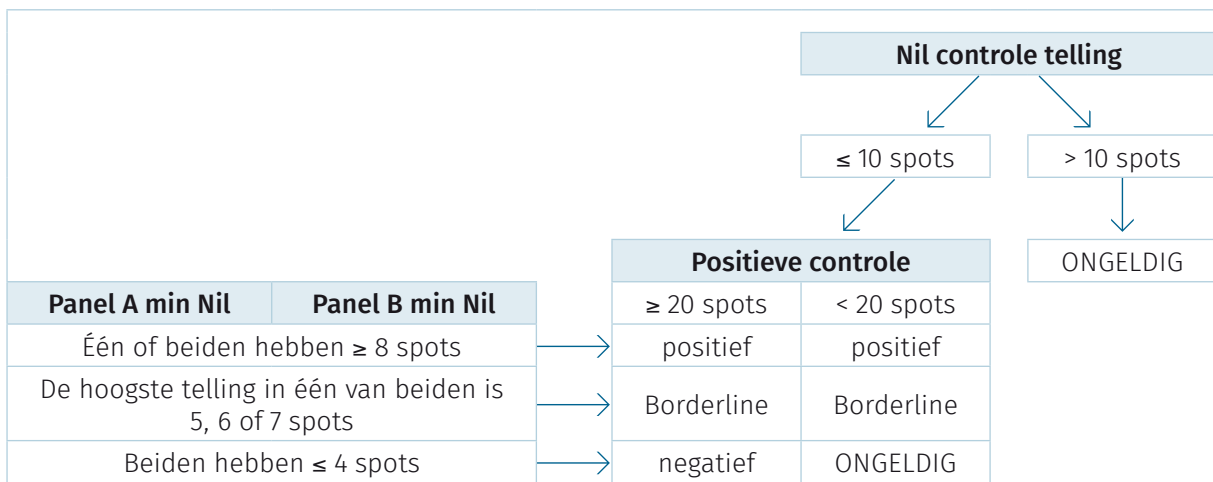
Na 16 tot 20 uur incubatie op 37°C, wordt de ELISPOT technologie gebruikt en het aantal “vlekken” (spots) (IFN-γ geproduceerde cellen) geteld. De vlekken (geproduceerd als resultaat op antigeenstimulatie) verschijnen als grote, ronde en donkerblauwe vlekken. Meestal moeten er weinig of geen vlekken in 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 is aanbevolen.

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



Figuur B3. Interpretatie van de T-SPOT®.TB resultaten

B3.4. 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 Behandeling van Latente Tuberculose-Infectie (2003). <http://www.vrgt.be/uploads/documentenbank/c4d70b10d8a40db8a94189b949f54fd8.pdf>
2. WHO. *Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection*. World Health Organization; 2015. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682en/s21682en.pdf>
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. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. WHO/CDS/TB/2018.4. World Health Organization 2018. <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
6. Committee of Practical TB control: Richtlijn diagnostiek (latente) tuberculose. [Guideline diagnosis of latent tuberculosis infection]. The Hague: KNCV Tuberculosis Foundation; September 2018. <https://www.kncvtbc.org/kennisbank/richtlijnen/4-latente-tuberculose-infectie-ltbi/>
7. 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
8. WHO. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. WHO/HTM/TB/2014.13. World Health Organization, Geneva, 2014. http://www.who.int/tb/publications/elimination_framework/en/
9. WHO. *Global Strategy and Targets for Tuberculosis Prevention, Care and Control after 2013*. 2015. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-en.pdf?ua=1
10. 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
11. 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>
12. 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>
13. Borgdorff MW, Sebek M, Geskus 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
14. 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
15. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-2135. doi:10.1056/NEJMra1405427
16. 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

17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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>
23. 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
24. Wyndham-Thomas C, Dirix V, Goffard J-C, Henrard S, Wanlin M, Callens S, Mascart F & Van Vooren JP (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>
25. 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. http://www.who.int/tb/publications/2012/contact_investigation2012/en/
26. Chuke SO. Tuberculin Skin Tests versus Interferon-Gamma Release Assays in Tuberculosis Screening among Immigrant Visa Applicants. *Tuberc Res Treat*. 2014; 2014:217969
27. 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
28. Berti E, Galli L, Venturini E, et al. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infect Dis* 2014;14
29. WHO. Guidance for national tuberculosis programme on the management of tuberculosis in children (second edition). World Health Organization, Geneva 2014. http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/
30. Malhamé I, Cormier M, Sugarman J, Schwartzman K. Latent Tuberculosis in Pregnancy: A Systematic Review. Manganello R, ed. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154825. doi:10.1371/journal.pone.0154825
31. 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
32. 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

33. 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
34. 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/NEJMoa1507198
35. 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
36. 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>
37. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc*. 1970;26:28-106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4903501>
38. Jenkins D, Davidson FF. Isoniazid chemoprophylaxis of tuberculosis. *Calif Med*. 1972;116(4):1-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5019090>
39. 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>
40. 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
41. Bottieau E, Van Gompel A. Bilan de Santé chez le voyageur asymptomatique de retour des tropiques. *Rev Med Suisse*. 2009;5:1016-1021
42. 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>
43. 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
44. 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
45. 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
46. 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
47. Mandalakas AM. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011
48. 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
49. 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
50. Starke JR; Committee On Infectious Diseases. Interferon-release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics*. 2014 Dec;134(6):e1763-73

51. 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
52. 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
53. 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):1235-1242, December 2018
54. 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
55. 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
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis Fact Sheets. Tuberculin Skin Testing. <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm>
57. 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
58. 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>
59. 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
60. 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
61. 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>
62. 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>
63. Battershill JH. Cutaneous Testing in the Elderly Patient with Tuberculosis. *Chest*. 1980;77(2):188-189. doi:10.1378/chest.77.2.188
64. Van den Brande P, Demedts M. Four-stage tuberculin testing in elderly subjects induces age dependent progressive boosting. *Chest*. 1992;101(2):447-50.
65. 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>
66. van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-g 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
67. 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

68. 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
69. 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
70. 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
71. Davidson PT. Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet* (London, England). 1995;346(8969):199-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7616796>
72. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf*. 2001;24(7):553-565. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444726.47>
73. Seddon JA, Fred D, Amanullah F, Schaaf HS, Starke JR, Keshavjee S, Burzynski J, Furin JJ, Swaminathan S, Becerra MC. (2015) Post-exposure management of multidrug-resistant tuberculosis contacts: evidence-based recommendations. Policy Brief No. 1. Dubai, United Arab Emirates: Harvard Medical School Center for Global Health Delivery–Dubai.
http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2015/11/Harvard-Policy-Brief_revised-10Nov2015.pdf
74. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):912-918
75. Seddon JA, Hesselting AC, Finlayson H, et al. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(12):1676-1684
76. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselting PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*. 2002;109(5):765-771
77. Adler-Shohet FC, Low J, Carson M, Girma H, Singh J. Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(6):664-666
78. 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.
79. 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
80. 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
81. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 419–428
82. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV. *AIDS*. 2016;30(5):797–801
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. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2017;167(4):248–55
85. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med* 2018;379:454-63. DOI: 10.1056/NEJMoa1714284

86. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):715–22
87. 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.
88. Bubp 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.
89. 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>
90. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2013. <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/default.htm>
91. Youssef E. Serious allergic reactions following tuberculin skin tests. *Can Med Assoc J*. 2005;173(1):34–34. doi:10.1503/cmaj.050710
92. 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
93. 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>
94. 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
95. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivist KT. Pharmacokinetic Interactions with Rifampicin. Clinical Relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (9): 819–850
96. 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
97. 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
98. Caminero Luna JA. A tuberculosis guide for specialist physicians. International Union against Tuberculosis and Lung Diseases. Paris, 2003. P 57–59 https://theunion.org/what-we-do/publications/technical/body/PUB_TuberculosisGuideForSpecialistPhysicians_Part1_ENG.pdf
99. 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
100. 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>
101. 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>

