



Vlaanderen
is zorg

Een tuberculinehuidtest opvolgen: een behandeling voor een latente tuberculose-infectie instellen?

CAVE

Deze brochure bevat een samenvatting van de bestaande richtlijnen. De volledige richtlijnen vindt u op **www.vrgt.be** (rubriek Documentatiecentrum–Richtlijnen)

- > Gerichte opsporing en behandeling van latente tuberculose-infectie. VRGT Brussel, 2003
- > Diagnose en behandeling van tuberculose. Praktische handleiding. Aanbevelingen voor artsen. VRGT Brussel, 2010, ISBN 978-9-081-62060-4

U kunt nieuwe ontwikkelingen het best volgen via de literatuur.

WAT IS EEN TUBERCULINEHUIDTEST?

Een tuberculinehuidtest (THT) dient om een latente tuberculose-infectie (LTBI) op te sporen. Een LTBI is een besmetting met de tuberkelbacterie die (nog) niet geleid heeft tot klinische en/of radiologische tekens van actieve tuberculose.

De test bestaat uit een intradermale injectie van 2 IU PPD-RT23 tuberculine (0,1

ml) aan de strekzijde van de voorarm. Ze geeft nooit een eenduidig antwoord. Het is en blijft een interpretatie.

Een THT wordt uitgevoerd bij o.a. contactpersonen van een besmettelijke patiënt (positief sputum bij rechtstreeks microscopisch onderzoek of op cultuur).

Interpretatie van de tuberculinehuidtest

| | |
|------------------|--|
| < 5 mm | negatief |
| 5 – 9 mm | <ul style="list-style-type: none">• meestal negatief• positief in geval van hiv-infectie of ernstige immunodeficiëntie• twijfelachtig in geval van nauw contact met besmettelijke tuberculosepatiënt (sputum positief op rechtstreeks microscopisch onderzoek of op kweek) en bij jonge kinderen (< 5 jaar) en oudere personen (> 65 jaar) |
| 10-17 mm | <ul style="list-style-type: none">• positief in geval van nauw contact met besmettelijke tuberculosepatiënt en/of indien verhoogd risico op tuberculose-infectie of -ziekte.• twijfelachtig bij afwezigheid van risico en/of indien antecedenten van recente (minder dan 5 jaar) BCG-vaccinatie. |
| ≥ 18 mm | positief |

Naast de grootte van de induratie wordt ook de hardheid geëvalueerd. Hoe harder de induratie, hoe meer kans op een infectie met *Mycobacterium tuberculosis* en andersom:

I: zeer hard (soms blaarvormig) - II: hard - III: hard/zacht - IV: week

Noteer niet enkel + of -, maar vermeld de grootte van de induratie in millimeter.

HOE EEN THT OPVOLGEN?

EEN NEGATIEVE THT OPVOLGEN

Bij een negatieve reactie op de THT houdt u het resultaat bij in het dossier van de persoon. Er zijn geen bijzondere maatregelen nodig.

Gaat het om een contactpersoon van een besmettelijke tuberculosepatiënt die getest is binnen twee maanden na het mogelijke contact, dan treft u de volgende maatregelen:

- **herhaling van de THT na twee maanden (na het verstrijken van de pre-allergische periode)**.....

- > Is de tweede THT negatief, dan zijn er geen verdere maatregelen nodig.
- > Is de tweede THT positief, start dan een LTBI-behandeling, nadat actieve tuberculose door RX uitgesloten werd.

- **kinderen \leq 5 jaar met een vermoedelijk of bewezen contact:**.....

Werd actieve tuberculose door RX uitgesloten? Start dan veiligheidshalve onmiddellijk een LTBI-behandeling. Zet die behandeling stop als de tweede THT en het klinisch en radiologisch onderzoek twee maanden later opnieuw negatief uitvallen. Als de tweede THT positief is en er geen actieve tuberculose is vastgesteld, wordt de LTBI-behandeling (nog 7 maanden) voortgezet.

Voor kinderen van asielzoekers kunt u een vaccinatie met BCG overwegen als de kans groot is dat het kind met zijn begeleider

terugkeert naar het land van herkomst. Dit geldt ook voor kinderen die definitief, herhaaldelijk of voor meer dan zes maanden vertrekken naar een land met hoge tuberculoseprevalentie (op voorwaarde dat het kind geen BCG-litteken vertoont en geen bewijs van vroegere vaccinatie voorlegt).

- **Hiv-geïnfekteerden en sterk immuunge-deprimeerde personen met een vermoedelijk of bewezen contact:**.....

Werd actieve tuberculose door RX uitgesloten? Start dan altijd een LTBI-behandeling, ongeacht het resultaat van de eerste THT. Een tweede THT is overbodig.

EEN TWIJFELACHTIGE THT OPVOLGEN

Bij een twijfelachtige reactie op een THT herhaalt u de test na twee maanden met dezelfde dosis tuberculine.

- > Induratiestoename met 10 mm: het gaat om een tuberculineomslag (virage) die wijst op een recente infectie. Een LTBI-behandeling is aangewezen (zie verder), als er geen contra-indicaties zijn.
- > Induratiestoename van 4-9 mm: voer een RX-thorax uit om actieve tuberculose uit te sluiten.
- > Induratieverschillen van \leq 3 mm liggen binnen de grens van de afleesfouten.
- > Negatieve huidreactie op de tweede THT: de kans is groot dat de huidreactie op de eerste test het gevolg was van een infectie met niet-tuberculeuze mycobacteriën.

EEN POSITIEVE THT OPVOLGEN

Bij een positieve THT worden de volgende maatregelen aanbevolen al naargelang de reden van onderzoek:

- **Een positieve THT (eerste THT of tweede THT na twee maanden) ontdekt bij een contactonderzoek rondom een besmettelijke tuberculosepatiënt**

Voer een RX-thorax en een klinisch onderzoek uit om actieve tuberculose (pulmonale en extrapulmonale) uit te sluiten.

- > Radiologische tekens van actieve tuberculose of symptomen van extrapulmonale

tuberculose

Vraag een bacteriologisch onderzoek van het sputum (rechtstreeks microscopisch onderzoek, cultuur en antibiogram). Verwijs de patiënt ook door naar een longarts voor een tuberculosebehandeling.

- > RX is normaal

Bij een persoon die een negatieve reactie vertoonde op een test die minder dan twee jaar geleden werd uitgevoerd: dan gaat het om een tuberculineomslag die wijst op een recente tuberculose-infectie. Behandeling is aangewezen, als er geen contra-indicaties zijn.



Als de persoon een bewijs levert dat hij/zij vroeger al tuberculinepositief was of eerder voor tuberculose behandeld werd, is er geen behandeling van LTBI nodig, tenzij er een sterk vermoeden is dat het om een exogene re-infectie gaat. De leeftijd, het land van herkomst, de algemene toestand van de persoon, de duur en de intensiteit van het contact met de tuberculosepatiënt zijn factoren die meespelen bij de beslissing om een LTBI-behandeling in te stellen. Hoe intenser en hoe langer het contact, hoe jonger de persoon en hoe slechter zijn algemene gezondheidstoestand, hoe belangrijker het is een adequate LTBI-behandeling toe te dienen.

> De aanwezigheid van fibrotische restletsels op RX van eerder doorgemaakte tuberculose bij een tuberculinepositieve persoon die vroeger geen of inadequate tuberculose therapie kreeg, verhoogt de kans op endogene reactivatie aanzienlijk.

Aangezien in dergelijke gevallen activiteit van de letsels niet met zekerheid kan uitgesloten worden, is het aangewezen hier een bitherapie in te stellen (INH gecombineerd met RMP gedurende 6 maanden).

• **Een positieve THT bij een periodiek arbeidsgeneeskundig onderzoek bij mensen die werken in de zorgsector, in laboratoria of met hoogerisicopopulaties (bv. in asielcentra, gevangenissen, daklozencentra)**.....

Idealiter wordt bij elke aanwerving een THT uitgevoerd, waarmee de opeenvolgende jaarlijkse onderzoeken gedurende de periode van tewerkstelling vergeleken kunnen worden. Als die gegevens niet beschikbaar zijn voor een al aangesteld personeelslid, moeten die onderzoeken zo snel mogelijk uitgevoerd worden. Personeelsleden die het bewijs leveren dat ze vroeger positief reageerden op de THT of dat ze eerder tuberculose doormaakten, moeten geen huidtest



ondergaan maar worden onmiddellijk met een RX-thorax onderzocht. Bij vroegere twijfelachtige reacties op de THT wordt echter geen vrijstelling gegeven van het periodiek tuberculine-onderzoek.

Een positieve THT afgelezen tijdens een jaarlijks onderzoek van een personeelslid dat voordien (\leq twee jaar) een negatieve THT had, duidt op een recente tuberculose-infectie. Ook hier moet u een RX-thorax en een klinisch onderzoek uitvoeren om actieve tuberculose uit te sluiten. Bij een normale RX start u de LTBI-behandeling dan zo snel mogelijk, als er geen contra-indicaties zijn.

In geval van een positieve huidreactie bij personen zonder gedocumenteerde tuberculineresultaten, hangt het al dan niet instellen van de LTBI-behandeling af van de leeftijd en het land van herkomst van de persoon, het risico van recent contact met een besmettelijke tuberculosepatiënt en de aanwezigheid van risicofactoren voor de ontwikkeling van actieve tuberculose, zoals hiv-infectie, langdurig hooggedoseerde corticotherapie of een andere immuon-suppressieve behandeling, pneumoconiose (silicose e.a.), kwaadaardige aandoeningen, nierinsufficiëntie en fibrotische restletsels op RX-thorax.

• **Een positieve THT ontdekt tijdens de tuberculoseopsporing bij asielzoekers \leq 5 jaar (in het kader van de screening van asielzoekers):**

- > Sluit in de eerste plaats actieve tuberculose uit door middel van een RX-thorax en een klinisch onderzoek.

Bij tekenen van actieve tuberculose (pulmonale of extrapulmonale) verwijst u het kind onmiddellijk door naar een gespecialiseerde dienst voor tuberculosebehandeling.

- > Als er geen tekenen van actieve tuberculose zijn en
 - het kind geen BCG-litteken heeft, start dan onmiddellijk een LTBI-behandeling voor negen maanden¹;
 - het kind wel een BCG-litteken heeft en geen contact had met een besmettelijke tuberculosepatiënt, dan zijn
 - naast het uitsluiten van actieve tuberculose - geen verdere maatregelen noodzakelijk;
 - het kind wel een BCG-litteken heeft, maar recent in contact geweest is met een besmettelijke tuberculosepatiënt, start dan onmiddellijk met de preventieve behandeling voor negen maanden.
- > Overweeg bij een kind met een tuberculinenegatieve test een vaccinatie met BCG als de kans groot is dat het kind met zijn begeleider terugkeert naar het land van herkomst.

In geval van een twijfelachtige THT bij een kind \leq 5 jaar, herhaalt u de test na twee maanden. Als die negatief is, zijn er geen verdere maatregelen nodig. Als de tweede test positief is, start u onmiddellijk de LTBI-behandeling, nadat u actieve tuberculose hebt uitgesloten.

¹Bij een kind met een tuberculinenegatieve test wordt een vaccinatie met BCG overwogen als de kans groot is dat het kind met zijn begeleider terug zal keren naar het land van herkomst.

BEHANDELING VAN LTBI

Vooraleer u chemoprophylaxie start, moeten zowel actieve tuberculose als uitgesproken leverpathologie uitgesloten worden. Een volledig klinisch onderzoek, een röntgenfoto van de thorax en zo nodig levertests moeten in ieder geval de beslissing voorafgaan.

CONTRA-INDICATIES VOOR BEHANDELING

De behandeling van LTBI is niet aangewezen:

- > bij antecedenten van een correct gevolgde behandeling met tuberculostatica (voor LTBI of voor actieve tuberculose): hier is geen behandeling meer nodig, tenzij het gaat om een vermoeden van exogene re-infectie.

- > na BCG-vaccinatie, behalve als een recente infectie bewezen werd door een tuberculineomslag.
- > bij klinische of biologische tekens van acute hepatitis.

Omwille van de levertoxiciteit van de tuberculostatica is voorzichtigheid aangewezen bij:

- > chronisch leverlijden
- > problematisch alcoholgebruik²
- > 65-plussers

Tijdens de zwangerschap en de postpartale periode (vier weken na de bevalling) stelt u een behandeling van LTBI het best uit tot na de postpartale periode, behalve als het gaat om een bewezen tuberculineomslag na recent contact met een besmettingsbron.



² Om te bepalen of iemand al dan niet een alcoholprobleem heeft, wordt vaak het aantal gedronken glazen per dag of per week als maat gebruikt. Het afkappunt tussen matig en overmatig drinken wordt dan gedefinieerd als 14 glazen of meer per week voor vrouwen en 21 glazen of meer per week voor mannen. De Donder, E. (2011). Factsheets alcohol. Brussel: VAD.

BEHANDELINGSSCHEMA'S

Vooraleer u een LTBI-behandeling voorschrijft, moet u altijd rekening houden met mogelijke therapieontrouw en/of contra-indicaties. Het is ook essentieel een regelmatige klinische opvolging van de patiënt te kunnen verzekeren. Wanneer een LTBI-behandeling niet mogelijk is, is een klinisch en radiologisch

controleonderzoek aangewezen om het half jaar gedurende twee jaar. Bij gezonde contactpersonen van multidrugresistente patiënten wordt geen LTBI opgestart, tenzij in uitzonderlijke gevallen. Wel volgt u ze gedurende twee jaar om de zes maanden op, zowel klinisch als radiologisch.

| | INH 9 mnd | INH 6 mnd | RMP+PZA 2 mnd** | INH+RMP 6 mnd | RMP 4 mnd | Afwijkende schema's 6 à 12 mnd |
|--|--------------|-----------------------------------|--------------------|------------------|--------------|---|
| Algemeen | 1 | 2 | | | | |
| Kinderen < 1 jaar | | | | 1 | | |
| Ouderen | | 1 | | | | |
| Hiv-positief | 1 | | 2* | | | |
| Therapie- ontrouw | | 2 (DOT)/ (inter mittent) | 1 | | | |
| Resistentie tegen INH | | | 2 | | 1 | |
| Resistentie tegen INH + RMP | | | | | | Onvoldoende evidence, raadpleeg expert |
| Fibrotische letsels | 2 | | | 1 | | |

* RIB in de plaats van RMP bij hiv-patiënten onder proteaseremmers

** RMB+PZA onder strikte controle van de levertests

Opmerking

> Wanneer de behandeling van LTBI vroegtijdig onderbroken werd voor meer dan zes maanden, schrijft u opnieuw een volledige kuur voor. Bij kortere onderbrekingen volstaat het de behandeling verder te zetten tot het volledige behandelingschema toegediend werd.

> Personen met een verhoogd risico op polyneuritis (zwangere vrouwen, ouderen, diabetici, alcoholici) dient u tijdens de behandeling met INH het best pyridoxine toe (10 mg/dag of om praktische redenen 1 comprimé van 250 mg/week). Bij manifeste polyneuritis dient u 250 mg/dag toe.

Aanbevolen dosering van geneesmiddelen voor LTBI-behandeling (in mg/kg/dag)

| | Dagelijkse toediening | | | Intermittente toediening 3x/week | | |
|---------------------|-----------------------|---------|---------------------|-------------------------------------|---------|---------------------|
| | Kind | Volw | Max. dag-dosis (mg) | Kind | Volw | Max. dag-dosis (mg) |
| Isoniazide | 5-10 (15) | 5 | 300 | 10 | 10 (15) | 900 |
| Rifampicine | 10-20 | 10 | 600 | 10 | 10 | 600 |
| Pyrazinamide | 25-40 | 25 | 2000 | 35-50 | 35 | 2000 |
| Ethambutol | 15 (25)* | 15 (25) | 1600 | 30 | 30 | 2000 |
| Rifabutine | 5 | 5** | 300 | | | |

() Verhoogde dosis in geval van ernstige tuberculose

* 25 mg niet langer dan 30 dagen toedienen

** Aanpassen indien gelijktijdige toediening van antiprotasen

AANVULLENDE ONDERZOEKEN UIT TE VOEREN BIJ EEN LTBI-BEHANDELING

• **Vóór de behandeling:**

- > RX-thorax om een actieve longtuberculose en een klinisch onderzoek om extrapulmonale tuberculose uit te sluiten.
- > Leverfunctietests bij specifieke groepen (niet routinematig): personen met leverfunctiestoornis, hiv-positieven, zwangere vrouwen, ouderen en personen met problematisch alcoholgebruik.

• **Tijdens de behandeling:**

- > Een regelmatige klinische controle is aangewezen om nevenwerkingen tijdig op te sporen en om de therapietrouw te evalueren. De frequentie van dergelijke controles hangt af van de duur van de LTBI-behandeling, de verwachte therapie(on)trouw, de hepatotoxiciteit van het gebruikte schema en de aanwezigheid van factoren die de toxiciteit nog verhogen zoals problematisch alcoholgebruik of hogere leeftijd.
- > Leverfunctietests
 - bij personen met leverfunctiestoornissen, ouderen en alcoholici;
 - bij personen die behandeld worden met RMP (of RIB) en PZA
 - bij symptomen van acuut leverlijden: bij klachten of klinische tekens van leverlijden moeten de transaminasen bepaald worden.

U kunt de LTBI-behandeling het best stoppen bij symptomen van leverlijden die gepaard gaan met een drievoudige stijging van de transaminasen, of bij een vijfvoudige

stijging van de transaminasen, zelfs zonder symptomen. Dikwijls zullen de tests enkele dagen na het stopzetten van de medicatie opnieuw normale waarden bereiken en kan de LTBI-behandeling voortgezet worden met dezelfde geneesmiddelen. In ongeveer 2% van de gevallen is dat onmogelijk en moet u overschakelen naar een ander LTBI-behandelingschema.

• **Na de behandeling**

Een controle-RX-thorax is aangewezen, zes of twaalf maanden na het starten van de LTBI-behandeling.

- > In geval van behandeling van fibrotische letsels bij tuberculine-positieve personen kunt u het best na twee à drie maanden een controle-RX uitvoeren om de evolutie van de letsels op te volgen.
 - Als de letsels toenemen, is verder onderzoek aangewezen.
 - Als er geen wijziging van het longbeeld optreedt of de letsels verminderen, zet u de bitherapie voort.
- > Bij een persoon die werd geïnfecteerd door een persoon met multiresistente tuberculose wordt bij gebrek aan wetenschappelijke evidentie profylaxe niet aanbevolen. Intensieve klinische en radiologische opvolging om de zes maanden gedurende twee jaar is aangewezen.
- > Bij kinderen ≤ 5 jaar die contact hadden met een besmettelijke tuberculosepatiënt, maar negatief reageerden op een eerste THT, neemt u na de eerste twee maanden van LTBI-behandeling een RX-thorax (ongeacht het resultaat van de tweede THT).

Agentschap Zorg en Gezondheid
Koning Albert II-laan 35 bus 33
1030 Brussel
www.zorg-en-gezondheid.be

in samenwerking met

Vlaamse vereniging voor
respiratoire gezondheidszorg en
tuberculosebestrijding vzw
Eendrachtstraat 56
1050 Brussel
www.vrgt.be