



**GERICHTE OPSPORING EN
BEHANDELING VAN
LATENTE TUBERCULOSE-INFECTIE**

VGT 
Vlaamse Vereniging
voor Respiratoire Gezondheidszorg
en Tuberculosebestrijding vzw

Deze aanbevelingen werden opgesteld door het Wetenschappelijk Comité van het Belgisch Nationaal Werk tot Bestrijding van de Tuberculose en de Respiratoire Aandoeningen.

Leden van het Wetenschappelijk Comité: Dr. A. Aerts, Prof. P. Bartsch, Prof. R. Colenbunders, Prof. M. Demedts, Dr. A. De Schrijver, Dr. P. Dierckx, Dr. M. Gérard, Dr. C. Gosset, Dr. P. Jonckeer, Dr. R. Lorenzo, Dr. B. Hofman, Prof. W. Peetermans, Prof. R. Peleman, Prof. J. Prignot, Prof. W. Schandevyl, Dr. G. Stuyven, Dr. C. Toppet, Dr. M. Uydebrouck, Dr. A. Van Gompel, Dr. A. Van den Eeckhout, Dr. E. Van Kershaver, Prof. M. Van Sprundel, Prof. J.P. Van Vooren, Prof. P. Vermeire, Dr. J.M. Verstraeten, Dr. M. Wanlin

Het voorbereidend werk werd gerealiseerd door een kerngroep uit dit comité:
Dr. A. Aerts, Prof. J. Prignot, Dr. A. Van den Eeckhout, Dr. M. Uydebrouck en Dr. M. Wanlin.

Voor verdere informatie kunt U steeds terecht bij Dr. A. Aerts, directeur van de
VRGT, Eendrachtstraat 56 te 1050 Brussel
www.vrgt.be - e-mail: info@vrgt.be
tel. 02/510 60 90 - fax 02/511 46 14

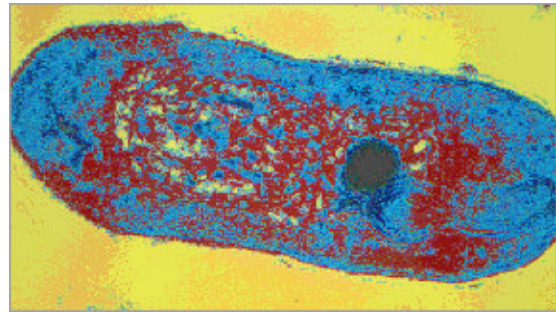
Overname uit dit rapport is toegestaan mits uitdrukkelijke bronvermelding.
Brussel, 17 februari 2003

INHOUD

	Pag.
INLEIDING	
Pathogenese van de tuberculose	4
Overgevoeligheid aan tuberculine	5
Doelstellingen van actieve opsporing van tuberculose	5
OPSPORING VAN LATENTE TUBERCULOSE-INFECTIE	
Indicaties van de tuberculinetest	6
a. Verhoogd risico op recente tuberculose-infectie	
b. Risicofactoren voor het ontwikkelen van actieve tuberculose	
Contra-indicaties en nevenwerkingen van een tuberculinetest	6
Methoden voor het opsporen van latente tuberculose-infectie	7
a. De intradermotest volgens Mantoux	
b. De monovacc test	11
Opvolging van de tuberculinetest	11
BEHANDELING VAN LATENTE TUBERCULOSE-INFECTIE	
Indicaties	13
a. Na een positieve tuberculinehuidtest	
b. Na een negatieve tuberculinehuidtest	
c. Behandeling van fibrotische letsels op RX thorax bij tuberculinepositieve personen	
Contra-indicaties voor behandeling van latente tuberculose-infectie	14
Behandelingsschema's en duur	14
a. Isoniazide 6-9 maanden	
b. Andere medicamenteuze schema's voor behandeling van latente tuberculose-infectie	
Dosering van de geneesmiddelen	16
Presentatievormen van de geneesmiddelen	16
Ongewenste effecten van de medicatie	17
Aanvullende onderzoeken uit te voeren bij een behandeling van latente tuberculose-infectie	18
REFERENTIES	19

INLEIDING

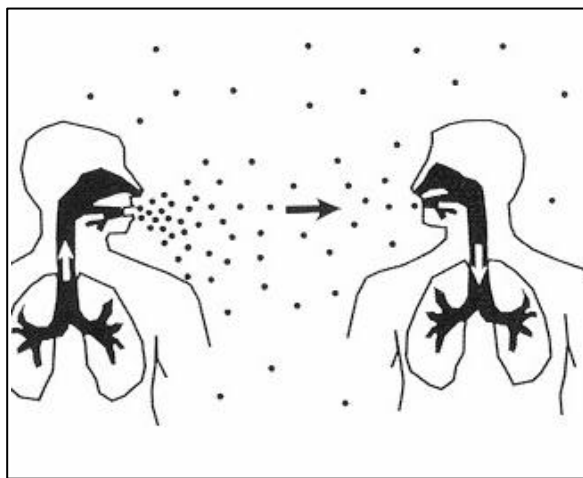
Latente tuberculose-infectie (LTBI) is een besmetting met de tuberkelbacterie die (nog) niet geleid heeft tot klinische en/of radiologische tekens van actieve tuberculose. Vooraleer over de opsporing van LTBI uit te wijden, wordt eerst kort samengevat hoe een tuberculosebesmetting verloopt en hoe de overgevoeligheid aan tuberculine zich ontwikkelt. Ook de doelstellingen voor actieve opsporing van tuberculose worden even aangehaald.



mycobacterium tuberculosis

PATHOGENESE VAN DE TUBERCULOSE

Tuberculosebesmetting gebeurt praktisch uitsluitend langs aërogene weg. In ongeveer de helft van de gevallen worden de ingeademde bacteriën uit de luchtwegen verwijderd door een mechanisch verdedigingsysteem (trilharen) of vernietigd door de natuurlijke immunitaire weerstand.



tuberculosebesmetting langs aërogene weg

In de andere helft van de gevallen nestelen de bacteriën zich in de longalveolen, meestal in een perifeer gelegen gebied, waar ze een begrensde lokale ontstekingshaard veroorzaken. Deze tuberculose-infectie veroorzaakt in 90% van de gevallen geen ziekteverschijnselen, is vaak onzichtbaar op de longfoto en geneest spontaan, hoewel de tuberkelbacteriën jarenlang overleven in sluimerende toestand vooral in de hilusklieren (latente tuberculose-infectie). Deze infectie leidt tot het verwerven van een zekere immunitaire weerstand tegen tuberculose. In 5% veroorzaakt de infectie binnen de 2 jaar een klinisch actieve primaire tuberculose (patente primo-infectie); bij jonge kinderen (≤ 5 jaar) kan dit zelfs zeer snel gebeuren.

Een andere 5% van de geïnfecteerden die geen klinische primo-infectie doormaakten zullen in de loop van hun leven actieve tuberculose ontwikkelen met klinische en radiologische tekens (endogene reactivatie). Deze wordt vaak uitgelokt door een vermindering van de immunitaire weerstand. Bij reac-

tivatie kunnen zowel de longen als andere organen aangetast zijn.

Bij immuungedepremerden zoals HIV-positieven is het risico voor het ontwikkelen van actieve tuberculose veel groter: het bedraagt ongeveer 10% per levensjaar, tegenover het 10% levenslang risico op actieve tuberculose bij andere personen (1,2).

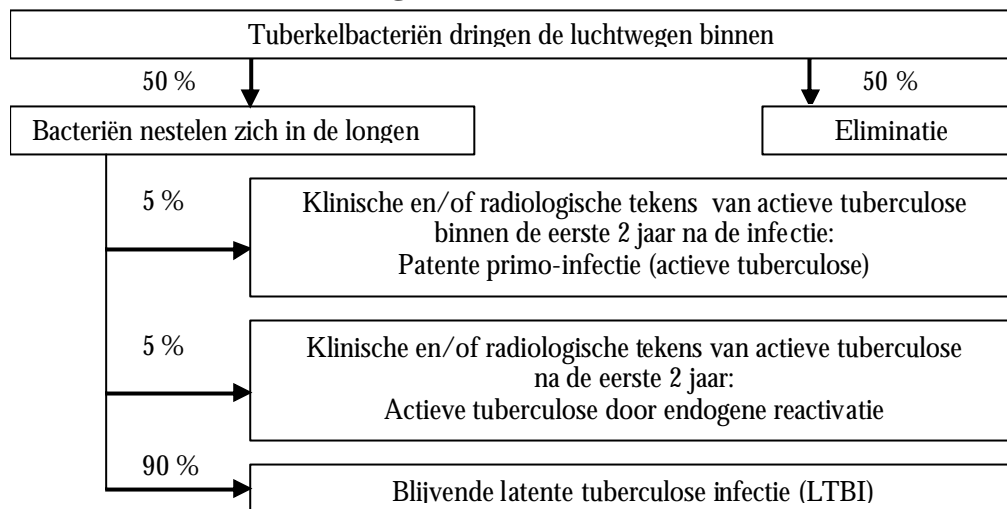
Wanneer een reeds geïnfecteerd persoon in contact komt met een besmettelijke

patiënt, kan exogene reinfectie optreden. Bij immunocompetente personen leidt dergelijke besmetting slechts zelden tot de ontwikkeling van actieve tuberculose. Waarschijnlijk zijn exogene reinfecties zeldzaam in landen waar de tuberculose-incidentie laag is, maar accurate gegevens hierover zijn niet beschikbaar.

Soms blijven sekwellen bestaan van een doorge maakte spontaan genezen tuberculose in de vorm van fibrotische letsels (radiologisch stabiele nodulen of onregelmatige haarden kleiner dan 2 cm, soms gedeeltelijk verkalkt en vrij scherp afgelijnd, frequent gelegen in de bovenste longgebieden) (3): de aanwezigheid van dergelijke letsels verhoogt aanzienlijk de kans op een endogene reactivatie (4,8).

Om het risico van evolutie van LTBI naar actieve tuberculose tot een minimum te herleiden wordt zo snel mogelijk na het opsporen van de infectie, een behandeling van LTBI ingesteld (vroeger preventieve chemotherapie genoemd).

Pathogenese van tuberculose



OVERGEVOELIGHEID AAN TUBERCULINE

Ten gevolge van de tuberculose-infectie ontwikkelt zich tijdens een “pre-allergische” periode van 3 tot 8 weken een celgebonden immuunrespons van het vertraagde type dat twee componenten omvat: een toegenomen afweervermogen (verworven immunitaire weerstand) tegen exogene reïnfecties en een overgevoeligheid voor antigenen van de tuberkelbacterie.

De overgevoeligheid kan opgespoord worden door middel van de tuberculinehuidtest die erin bestaat tuberculine (glycofiliseerde proteïnen van een cultuur tuberkelbacillen) in de huid te injecteren. Ze verschijnt op het einde van de pre-allergische periode, blijft jarenlang bestaan maar heeft de neiging in intensiteit te verminderen en soms te verdwijnen (reversie) in de loop van de jaren, behalve wanneer exogene reïnfecties optreden. Het herhalen van de tuberculinetest kan een uitdovende overgevoeligheid ook terug opwekken (boosterreactie).

DOELSTELLINGEN VAN ACTIEVE OPSPORING VAN TUBERCULOSE

Vroeger gebeurde actieve tuberculoseopsporing systematisch, o.m. door het verrichten van een RX thorax bij grote bevolkingsgroepen en van tuberculinetests in de scholen. Nu is in landen met lage tuberculose-incidentie een efficiënte opsporing specifiek gericht op bevolkingsgroepen met verhoogd risico van tuberculose.

De actieve opsporing van tuberculose streeft twee objectieven na, om de controle en uiteindelijk de

eliminatie van tuberculose te realiseren (5,6):

- de patiënten met actieve tuberculose zo snel mogelijk behandelen en genezen waardoor de duur van besmettelijkheid ingekort wordt en zo het aantal nieuwe tuberculose-infecties kan beperkt worden (vermindering van de incidentie van tuberculose-infectie) (7).
- het risico voor het ontwikkelen van tuberculose verminderen bij geïnfecteerde personen (en zo de prevalentie van tuberculose-infectie verminderen (5)): snel en efficiënt contactonderzoek rondom besmettelijke tuberculosepatiënten en systematisch periodiek onderzoek van bevolkingsgroepen met hoog risico voor tuberculose¹ (waarbij LTBI behandeling toegediend wordt aan recent geïnfecteerden), kunnen het reservoir inkrimpen van personen met LTBI, waaruit toekomstige tuberculosepatiënten kunnen voortkomen.

De twee klassieke methodes voor opsporing van tuberculose zijn: de tuberculinehuidtest (intradermostest) om tuberculose-infectie aan te tonen en de RX thorax om tekens van actieve longtuberculose op te sporen. Bij vermoeden van actieve tuberculose is het diagnostisch aangewezen bacteriologisch onderzoek te verrichten om de eventuele ziekte te bevestigen (3).

¹ Om vanuit epidemiologisch standpunt het meest effectief te zijn, dient de behandeling van LTBI gericht te worden op personen die makkelijk te identificeren zijn en die mogelijk bijdragen tot een belangrijk deel van de toekomstige morbiditeit.

OPSPORING VAN LATENTE TUBERCULOSE-INFECTIE

De tuberculinehuidtest is momenteel de enige test die toelaat een latente tuberculose-infectie op te sporen.

INDICATIES VAN DE TUBERCULINE-TEST

Een tuberculinetest is aangewezen bij personen met een verhoogd risico op tuberculosebesmetting en/of met een verhoogd risico op evolutie naar actieve tuberculose (8,9).

a. Verhoogd risico op recente tuberculose-infectie

- Contactpersonen van een besmettelijke patiënt (met laryngeale, bronchiale of pulmonale tuberculose en positief sputum op rechtstreeks microscopisch onderzoek of op cultuur).²
- Personen die regelmatig in contact komen met tuberculosebesmettingsbronnen: bewoners van asiel- en daklozencentra of gevangenis en mensen werkzaam in centra voor asielzoekers of daklozen, gevangenis, gezondheidsdiensten,...)³
- Personen die regelmatig in contact komen met door tuberculose besmette producten (bacteriologische laboratoria).³
- Kinderen (voornamelijk ≤ 5 jaar), afkomstig uit landen met hoge tuberculoseprevalentie.
- Personen die voor een langere periode naar een land met hoge tuberculoseprevalentie gaan, vooral als ze daar in nauw contact komen met de lokale bevolking of werkzaam zijn in de gezondheidssector.⁴

b. Risicofactoren voor het ontwikkelen van actieve tuberculose

- Het risico voor het ontwikkelen van actieve tuberculose is het hoogst bij (10):
 - HIV-infectie: het relatief risico (RR) voor het ontwikkelen van actieve tuberculose is 113 maal hoger voor HIV-positieven dan voor anderen. Voor AIDS patiënten is het RR gelijk aan 170.
 - Langdurig hooggedoseerde corticotherapie of andere immunosuppressieve behandeling: na transplantatie bvb. is het RR voor het ontwikkelen van actieve tuberculose tussen 20 en 74.
 - Pneumoconiose: voor silicose is het RR 30.
 - Kwaadaardige aandoeningen zoals leukemie,

Hodgkin lymfoma, hoofd- en halscarcinooma vertonen een RR op tuberculose van 16.

- Recente tuberculose-infectie (≤ 2 jaar): hier is het RR 15.
- Nierinsufficiëntie: het RR is 10-25.
- Personen met fibrotische letsels op RX thorax hebben een RR van 6.0-19.
- Medische condities die het risico verhogen voor het ontwikkelen van actieve tuberculose (10):
 - Diabetes Mellitus: het RR bij deze patiënten is 2.0-3.6.
 - Ondervoeding ($\geq 10\%$ onder het ideale gewicht) o.a. na gastrectomie, jejuno-ileale bypass: het RR is 2.0-3.0.
 - IV druggebruik.
 - Chronisch alcoholgebruik.

CONTRA-INDICATIES EN NEVENWERKINGEN VAN EEN TUBERCULINE-TEST (8)

Er zijn geen contra-indicaties voor de tuberculinetest: er bestaat geen bezwaar tegen het uitvoeren van de tuberculinetest bij allergische personen (ook niet tijdens een desensibilisatiekuur), tijdens zwangerschap, borstvoeding en/of tijdens medische behandeling. Nochtans,

- Moet een duidelijk positieve test niet meer herhaald worden.
- Wordt de test tijdelijk uitgesteld tijdens infecties met koorts omdat de test dan vals-negatief kan uitvallen.
- Bij vaccinatie met levende kiemen (mazelen, rubella, varicella, bof, gele koorts, ...) wordt de tuberculinetest best vóór de vaccinatie verricht of uitgesteld tot 4-6 weken nadien, omdat de test tijdelijk vals-negatief kan uitvallen.
- Bij huiduitslag op de normale plaats van injectie wordt de test elders op dezelfde voorarm of op de andere arm verricht. Bij diffuse dermatosen wordt de test zelfs uitgesteld.

² Een negatieve tuberculinetest bij een contactpersoon van een besmettelijke tuberculosepatiënt dient herhaald te worden na 2 maanden (om de pre-allergische periode te overbruggen)

³ Hier wordt de tuberculinetest minimum 1 maal per jaar verricht

⁴ Hier wordt de tuberculinetest uitgevoerd vóór het vertrek en twee maanden na thuiskomst

Nevenwerkingen zijn vrijwel uitgesloten. Wel kan plaatselijk in de eerste 24 uren een lichte erythema-teuze, jeukende reactie ontstaan die niet verward mag worden met de tuberculine huidreactie (de karakteristieke induratie na een tuberculinetest is normaal het sterkst na 72 uur). Uitzonderlijk kunnen necrotische reacties op de injectieplaats voorkomen, soms met klieren en lichte koorts.

METHODEN VOOR HET OPSPOREN VAN LATENTE TUBERCULOSE-INFECTIE

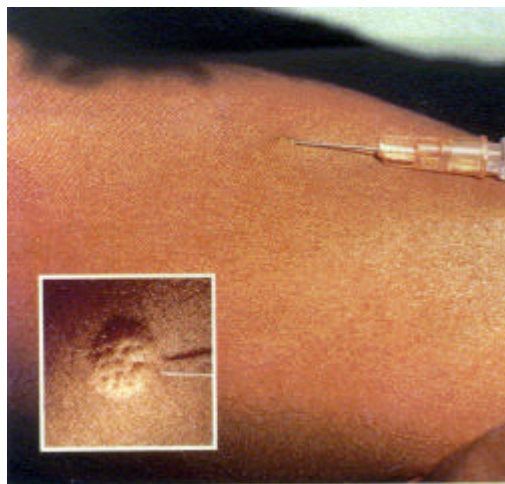
DE INTRADERMOTEST VOLGENS MANTOUX

De intradermotest (ID-test) volgens Mantoux is de meest betrouwbare methode om LTBI op te sporen, zowel uit kwalitatief als kwantitatief oogpunt. Daarom is dit de enige aanbevolen methode.

Het nodige **materiaal** bestaat uit:

- een 1 ml spuit met 100 verdelingen;
- een naald, 25 tot 27 G, 16 mm lang en met korte bek. In de handel zijn steriel verpakte spuiten met gefixeerde naald verkrijgbaar
- een tuberculineoplossing PPD RT23 van het Statens SerumInstitut Kopenhagen die 2 tuberculine-eenheden (IU) per 1/10 ml bevat (bio-equivalent met 5 eenheden tuberculine PPD Seibert per 1/10 ml, gebruikt in de VSA)⁵ (10-14). Flesjes van 1,5 ml en 5 ml zijn verkrijgbaar in de apotheek; grote hoeveelheden kunnen besteld worden bij de firma Econophar (Industriepark Guldendelle, A. de Coninckstraat 13, 1030 Brussel, tel. 02/240.93.50). Tuberculine moet in de koelkast bewaard worden (4°C). Een aangeprikt flesje moet zo spoedig mogelijk gebruikt worden en mag maximum 1 week in de koelkast bewaard worden.

De **toediening** geschiedt door nauwlettend 0,1 ml tuberculine van de oplossing strikt intradermaal te spuiten aan de buitenzijde van de voorarm, nadat de luchtballen uit naald en spuit volledig werden verwijderd. Met het oog van de naald naar boven gericht wordt de huid aangeprikt en lichtjes opgetild terwijl de bek van de naald



Toediening intradermotest volgens Mantoux

in de huid wordt doorgestoken. Op deze wijze kan een subcutane injectie vermeden worden. Bij een correcte intradermale toediening ontstaat een bleke papel van 7 à 8 mm, die vrij snel verdwijnt. De druk op de cilinder van de spuit dient aangehouden te worden tot na het terugtrekken van de naald uit de huid. Voor ieder te onderzoeken persoon wordt een steriele naald gebruikt. De huid moet zuiver en droog zijn. Er is geen indicatie om een negatieve test te herhalen met een hogere dosis tuberculine, onder meer omdat de negatief-positief grens van de tuberculinetest zoals hier beschreven slechts geldig is voor de standaard dosis van 2 IU tuberculine.

Lezing: een intradermale inspuiting van 2 IU PPD RT23 tuberculine doet bij de grote meerderheid van de met tuberculose geïnfecteerden na 3-5 dagen een lokale induratie ontstaan die vrij hard aanvoelt, meestal 10-30 mm breed kan zijn en pas dagen later volledig verdwenen is. Een ID-test dient ten vroegste (en bij voorkeur) 3 dagen en ten laatste 5 dagen na de inspuiting afgelezen te worden. Een huidreactie die verschijnt en verdwijnt vóór 3 dagen en hoofdzakelijk bestaat uit roodheid, is aspecifiek.

De aflezing moet zeer nauwkeurig gebeuren. De grootte en het type van de induratie worden zorgvuldig genoteerd:

- de grootte van de induratie wordt gemeten met behulp van een meetlatje.⁶ Wanneer er geen reactie is opgetreden wordt 0 mm genoteerd. Als de verticale en de horizontale diameter van de geïnduceerde zone verschillend zijn, wordt de gemiddelde waarde genoteerd.
- het type wordt geëvalueerd door de vinger zachtjes over de induratie te laten glijden. Er zijn 4 types te onderscheiden:

- I zeer hard (soms met blaarvorming)
- II hard
- III hard/zacht
- IV week

⁵De tuberculine Mérieux 10 eenheden tuberculine per 0,1 ml die in Frankrijk gebruikt wordt, geeft sterkere reacties dan 5 IU PPD Seibert en dan 2 IU PPD RT23 (11,12)

⁶Bij de penmethode wordt de punt van een pen over de huid geschoven tot aan beide kanten van de induratie: dit vergemakkelijkt het meten van de afstand tussen de twee punten.

Roodheid is geen synoniem van type IV. De test wordt geïnterpreteerd als “roodheid” (erytheem) wanneer er verkleuring optreedt zonder induratie en er bijgevolg (ook met gesloten ogen) niets te palperen valt.

Interpretatie van de tuberculinetest: de test is niet volledig specifiek (ook bij personen die niet met tuberkelbacteriën geïnfecteerd zijn kan een induratie ontstaan) noch volledig sensitief (de test kan soms negatief uitvallen bij personen die geïnfecteerd zijn met de tuberculosebacil en zelfs bij personen met actieve tuberculose) (8).

In het algemeen kan gesteld worden dat hoe breder en hoe harder de induratie is (d.w.z. hoe dichter bij type I), des te groter de kans is dat het om een reële tuberculosebesmetting gaat. Omgekeerd, naarmate de induratediameter kleiner is en de hardheidsgraad geringer, des te kleiner wordt die kans. In die gevallen moet rekening gehouden worden met de aanwezigheid van andere factoren die de interpretatie van de test beïnvloeden.

Een toename van minstens 10 mm induratie tussen een eerste (negatieve of twijfelachtige) en een tweede positieve tuberculinetest uitgevoerd minder dan 2 jaar later met dezelfde hoeveelheid tuberculine, wordt beschouwd als een tuberculineomslag (virage) en wijst op een recente tuberculose-infectie (3,8).

Belangrijk voor de beoordeling van een tuberculinetest is het feit dat de intra- en interlezer afleespreiding 2-3 mm kan bedragen (15-17). Met deze variatie wordt echter geen rekening gehouden in geval van ernstige immunodpressie. Ook voor de beoordeling van het hardheidstype moet het subjectief element van de aflezing in rekening gebracht worden.

Factoren die de interpretatie van tuberculine-huidtest beïnvloeden

1. Leeftijd

Jonge kinderen ≤ 5 jaar zijn meer vatbaar voor tuberculose-infectie en voor het ontwikkelen van tuberculose dan volwassenen (10). Een tuberculeuze besmetting bij een overigens gezond kind geeft na verloop van de pre-allergische periode meestal aanleiding tot een sterk positieve tuberculineractie. Bij

ondervoede of verzwakte kinderen (bvb. ten gevolge van een virusinfectie) kan de reactie evenwel zwak uitvallen; wanneer de besmetting onmiddellijk gevolgd wordt door miliaire tuberculose of door meningitis kan de test zelfs tijdelijk negatief uitvallen. De negatief-positief grens wordt bij kinderen ≤ 5 jaar dan ook lager gelegd dan voor de algemene bevolking om vals-negatieve interpretaties bij ernstige gedissimieerde tuberculose te vermijden. Elke induratie van ≥ 10 mm moet bij deze kinderen als positief beschouwd worden, terwijl een reactie van 5-9 mm als twijfelachtig geïnterpreteerd wordt.

Bij bejaarden (≥ 65 jaar) die als kind of jong volwassene geïnfecteerd werden en daarna niet aan reïnfectie werden blootgesteld, zwakt de tuberculineractie geleidelijk af met de leeftijd. Bij 65-plussers zal een tweede test met dezelfde dosis tuberculine, uitgevoerd één of twee weken na een eerste meestal een grotere reactie teweegbrengen (boostereffect ten gevolge van de twee-stap tests) (18). Zoals voor jonge kinderen wordt de grens van positiviteit ook bij bejaarden op 10 mm gelegd en wordt een reactie van 5-9 mm als twijfelachtig geïnterpreteerd.

2. Immunologische toestand van de onderzochte persoon

Tal van pathologische condities en therapieën kunnen de immunologische respons en de tuberculineractie onderdrukken. De voornaamste zijn: HIV-infectie, vaccinaties met levende kiemen (rubella, bof, mazelen, varicella, gele koorts, ...), langdurige hooggedoseerde steroïdenbehandeling en andere immunosuppressieve therapie, kwaadaardige aandoeningen (zoals leukemie, Hodgkin lymfoma, hoofd- en halscarcinoma), nierinsufficiëntie, diabetes mellitus. Voor personen met ernstige immunosuppressie wordt de grens van positiviteit op 5 mm gebracht.

3. Contact met een besmettelijke tuberculosepatiënt

De kans dat een positieve reactie op de tuberculinetest te wijten is aan een tuberculeuze infectie en niet aan een besmetting door niet-tuberculeuze Mycobacteriën (zie punt 5), stijgt naarmate een voorafgaandelijk contact met een besmettingsbron recenter, intenser en/of frequenter was. Bij contactpersonen van besmettelijke tuberculosepatiënten wordt de grens voor een positieve tuberculinetest dan ook gelegd op 10 mm; een tuberculineractie van 5-9 mm wordt hier als twijfelachtig geïnterpreteerd.

4. Tuberculoseprevalentie in de onderzochte populatie

Naarmate de prevalentie van tuberculose in een populatie hoger is, stijgt het infectierisico en verhoogt de kans dat een positieve tuberculinereactie inderdaad het gevolg is van een besmetting met de tuberkelbacterie. Daarom wordt in België voor bevolkingsgroepen uit landen met hoge tuberculoseprevalentie de drempelwaarde van een positieve induratie lager (10 mm) gelegd dan voor de doorsnee bevolking (18 mm). Dit geldt ook voor andere bevolkingsgroepen met hoog risico voor tuberculose, zoals gedetineerden, daklozen e.a. kansarmen.

5. Prevalentie van niet-tuberculeuze mycobacteriën in het natuurlijk milieu

In landen zoals België gaat een lage tuberculoseprevalentie gepaard met een proportioneel hogere prevalentie van niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) in het milieu. Latente infecties door deze organismen kunnen aanleiding geven tot tuberculinereacties van meer dan 10 mm diameter, die evenwel meestal van het zwakke induratietype zijn (type III en IV) en bovendien ook sneller uitdoven dan tuberculinereacties ten gevolge van tuberculeuze infecties. Uit tuberculineonderzoeken bij schoolkinderen in Nederland en Vlaanderen is gebleken dat zwakke induraties (zelfs met diameters tot 15 mm) bij controleonderzoek enkele maanden later gevolgd werden door een zwakkere of zelfs negatieve reactie (19). Alles wijst erop dat dergelijke tijdelijk positieve reacties te wijten zijn aan besmettingen door NTM. Daarom dient in ons land elke tuberculinehuidreactie tussen de 10 en de 17 mm als twijfelachtig beschouwd te worden, tenzij het gaat om een persoon met één of meer risicofactoren voor het ontwikkelen van actieve tuberculose (zie hoger "Risicofactoren ...").

6. BCG vaccinatie

Na een geslaagde BCG vaccinatie ontstaat er meestal een tuberculineomslag zoals na een echte tuberculose-infectie. De induratie is echter kleiner en minder hard dan na een natuurlijke besmetting en dooft sneller uit, zodat enkele jaren later de tuberculinetest opnieuw negatief kan zijn. Een recente BCG-toediening kan evenwel voor verwarring zorgen en de vraag doen stellen of de tuberculinereactie aan de vaccinatie dan wel aan een intussen opgetreden tuberculeuze infectie moet toegeschreven worden (20,21). Grote en harde induraties zijn vrijwel nooit het gevolg van een BCG-vaccinatie.

7. Boostereffect

Bij een persoon die lang geleden besmet werd, kan de overgevoeligheid afgezwakt zijn (negatieve of twijfelachtige tuberculine huidreactie). De aldus negatief geworden tuberculinereactie kan terug opgewekt worden door de tuberculinetest na enkele weken of maanden te herhalen met dezelfde hoeveelheid tuberculine (boosterreactie) (22).

Voor de differentiatie tussen een tuberculineomslag door een recente infectie en een boosterreactie moet rekening gehouden worden met andere criteria (recent contact met een besmettingsbron, leeftijd). Soms is het echter moeilijk een recente van een oude infectie te onderscheiden, wat problemen schept voor het al dan niet instellen van een LTBI behandeling (23). Daarom zijn er in België geen indicaties voor het uitvoeren van deze opeenvolgende tuberculinetests, behalve in geval van contactonderzoek bij bejaarde personen waar de tweede tuberculinetest één tot twee weken na de eerste uitgevoerd wordt (twee-stappen test). Er wordt dan alleen rekening gehouden met het resultaat van de tweede test.

Het boostereffect kan ook uitgelokt worden bij iemand die vroeger met NTM geïnfecteerd werd of met BCG gevaccineerd werd; het kan echter niet uitgelokt worden bij iemand die niet besmet is geweest of geen BCG gekregen heeft, aangezien die persoon nooit positief kan reageren op tuberculine.

Positief-negatief grens

Wegens de mogelijke invloed van al deze factoren op de interpretatie van de tuberculinehuidtest worden best onderstaande regels als leidraad gebruikt voor het interpreteren van een huidreactie.

1. Induraties < 5 mm

Induraties kleiner dan 5 mm mogen als negatief geïnterpreteerd worden bij een persoon die in goede gezondheid verkeert: ze sluiten een tuberculeuze besmetting uit, tenzij de test uitgevoerd werd tijdens de pre-allergische periode of vals-negatief geïnterpreteerd wordt door andere factoren (zie lager). Ook bij sommige patiënten met actieve tuberculose (vooral bij ernstige vormen) kan de tuberculinereactie zeer zwak uitvallen en soms zelfs < 5 mm zijn: na enkele weken efficiënte tuberculosebehandeling wordt de test dan meestal positief.

2. Induraties 5-9 mm

In landen met lage tuberculose-incidentie waar NTM vrij verspreid zijn in het natuurlijk milieu, mag ervan uitgegaan worden dat de meerderheid van de gezonde personen die een tuberculine huidreactie tussen 5 en 9 mm vertonen, geïnfecteerd zijn met NTM en niet met tuberkelbacteriën. Induraties kleiner dan 10 mm mogen dan als negatief beschouwd worden.

Bij HIV-positieven en personen met ernstige immunodepressie door andere ziekte of behandeling, sluit een tuberculine-induratie van 5 tot 9 mm het bestaan van een tuberculose-infectie niet uit. In deze gevallen moet een dergelijke reactie als positief beschouwd worden.

Bij bejaarden (≥ 65 jaar), jonge kinderen (≤ 5 jaar) en personen die recent nauw contact hadden met een besmettelijke tuberculosepatiënt worden induraties tussen 5 en 9 mm als “twijfelachtig” beschouwd. Deze dienen dan gevolgd te worden door een controle huidtest 2 maanden later.

3. Induraties 10 - 17 mm

Bij gezonde personen die in onze gewesten geboren zijn, kunnen tuberculine-induraties boven de 10 mm zowel door infecties met tuberkelbacteriën als door infecties met NTM veroorzaakt worden en daarom twijfelachtig zijn. Dit is eveneens het geval bij personen die recent (< 5 jaar geleden) gevaccineerd wer-

den met BCG. De kans dat ze het gevolg zijn van een tuberculeuze infectie stijgt naarmate de diameter 17 mm en de hardheid het type I benadert.

Nochtans wordt een induratie van 10 tot 17 mm in een groot aantal gevallen meteen aan een tuberculeuze infectie toegeschreven en als positief geïnterpreteerd omdat het risico een actieve tuberculose te ontwikkelen te groot is, namelijk bij:

- personen die recent nauw contact hadden met een tuberculeuze besmettingsbron
- personen die regelmatig contact hebben met mogelijke besmettingsbronnen:
 - personeel van ziekenhuizen en verzorgingsinstellingen
 - personeel en bewoners van asielcentra, gevangnissen of daklozencentra
- bejaarden ≥ 65 jaar
- kinderen ≤ 5 jaar
- personen met één of meer risicofactoren die het ontwikkelen van actieve tuberculose bevorderen (HIV-infectie, langdurig hooggedoseerde corticotherapie of behandeling met andere immunosuppressiva, pneumoconiose (silicose e.a.), kwaadaardige aandoeningen (zoals leukemie, Hodgkin, hoofd- en halscarcinooma), nierinsufficiëntie, fibrotische letsels op RX thorax, diabetes, ondervoeding, IV-druggebruik, chronisch alcoholisme).⁷
- bij allochtonen uit hoge prevalentie landen.

< 5 mm:	negatief (tenzij het om een fout-negatieve interpretatie gaat)
5-9 mm:	meestal negatief positief: in geval van HIV-infectie of ernstige immunodeficiëntie twijfelachtig: in geval van nauw contact met besmettelijke tuberculosepatiënt (positief sputum op rechtstreeks microscopisch onderzoek of op kweek) en bij jonge kinderen (≤ 5 jaar) en oudere personen (≥ 65 jaar)
10-17 mm:	positief: in geval van nauw contact met besmettelijke tuberculosepatiënt en/of indien verhoogd risico op tuberculose-infectie of aanwezigheid van één of meer risicofactoren voor het ontwikkelen van actieve tuberculose twijfelachtig: bij afwezigheid van risicofactoren en/of indien antecedenten van recente (minder dan 5 jaar) BCG-vaccinatie
≥ 18 mm:	positief

Voor twijfelachtige reacties dient rekening gehouden te worden met het hardheidstype van de induratie, zeker in geval van recente BCG-vaccinatie

⁷ Voor de personen met ernstige immunodepressie binnen deze groep wordt een tuberculinereactie van 5 mm reeds als positief beschouwd.

4. Induratie ≥ 18 mm

Induraties van 18 mm en meer wijzen met een aanzekerheid grenzende waarschijnlijkheid op het bestaan van een tuberculeuze infectie. Bovendien is er veel kans dat deze infectie niet zo heel lang geleden heeft plaatsgehad (24). Daarom zijn dergelijke tuberculinereacties steeds als positief te beschouwen.

Foute interpretaties van de tuberculinereactie

Om diverse redenen kan een tuberculinetest foutief geïnterpreteerd worden.

De voornaamste oorzaken van foutnegatieve interpretaties zijn:

- * een foute toediening (bvb. een onderhuidse inspuiting) of het gebruik van een vervallen of slecht bewaarde tuberculineoplossing
- * een test uitgevoerd vóór het einde van de pre-allergische fase (3-8 weken) kan vals-negatief zijn: daarom moet een tweede test uitgevoerd worden na 2 maanden wanneer het om een contactonderzoek gaat
- * een onderdrukte immunologische weerstand door:
 - virale infectie op het ogenblik van de test (griep, varicella, rubella, mononucleose,..)
 - een recente vaccinatie met levende kiemen (mazelen, rubella, bof, varicella, gele koorts,....)
 - een toestand van immunodeficiëntie door ziekte (HIV, kwaadaardige aandoeningen, diabetes mellitus, nierinsufficiëntie), door immunosuppressieve therapie of door ondervoeding
 - hoge (≥ 65 jaar) of zeer jonge (< 1 jaar) leeftijd
 - heel ernstige vormen van actieve tuberculose, vóór of bij het begin van de behandeling.

Foutpositieve tuberculinetests kunnen het gevolg zijn van:

- * een besmetting door NTM.
- * een recente (< 5 jaar geleden) BCG-vaccinatie.
- * injectie van een te hoge dosis tuberculine (>2 IU).

DE MONOVACC TEST

De **indicaties** voor de Monovacc test zijn zeer beperkt: de test kan uitzonderlijk gebruikt worden voor jonge onrustige kinderen. Andere indicaties zijn er niet en bij contactonderzoek is Monovacc zeker niet aangewezen omdat dan een betrouwbaar resultaat hoogst belangrijk is.

Aangezien de hoeveelheid tuberculine die in de huid geënt wordt met Monovacc niet nauwkeurig gekend is, is een controle tuberculinetest noodzake-

lijk bij elke huidreactie aanzien als positief na de Monovacc. De Mantoux-test mag dan onmiddellijk na de positieve Monovacc uitgevoerd worden.

Toediening: Monovacc bestaat uit een ring, voorzien van puntjes met geconcentreerde tuberculine die in de huid worden geprikt. De puntjes worden gedurende minstens 2 seconden in de huid van de voorarm gedrukt; de test is correct verricht als de puntjes in de huid zichtbaar zijn. De tuberculine dient gedurende 3-4 minuten op te drogen.

De **lezing** gebeurt na minimum 3 en maximum 5 dagen: een plaatselijke induratie eventueel met blaarvorming wordt als een positieve huidreactie beschouwd, ongeacht de grootte van de induratie. Roodheid zonder induratie is aspecifiek en dient als een negatieve reactie beschouwd te worden.

OPVOLGING VAN DE TUBERCULINE-TEST

Wanneer bij een persoon een **tuberculinetest negatief** uitvalt, is geen verdere interventie noodzakelijk, behalve:

- als het een contactpersoon van een besmettelijke tuberculosepatiënt betreft.
 - Een controle tuberculinetest met dezelfde hoeveelheid tuberculine moet dan verricht worden na twee maanden (na het verstrijken van de pre-allergische periode) om een “vals”-negatieve interpretatie uit te sluiten (zie hoger).
 - Bij kinderen ≤ 5 jaar wordt, na contact met een besmettelijke tuberculosepatiënt, veiligheids-halve onmiddellijk een behandeling voor LTBI ingesteld tot de controle tuberculinetest en het klinisch en radiologisch onderzoek twee maanden later opnieuw negatief uitvallen. Indien bij deze kinderen de tweede tuberculinetest positief is en geen actieve tuberculose is vastgesteld, wordt de LTBI behandeling (nog 7 maanden) verder gezet (zie “Behandeling van LTBI”).
 - Bij HIV-geïnfekteerden wordt na contact met een besmettelijke tuberculosepatiënt ook systematisch een LTBI behandeling ingesteld, ongeacht het resultaat van de eerste tuberculinetest (zie “Behandeling van LTBI”). Een tweede tuberculinetest na twee maanden is overbodig bij deze personen.
- als het een kind ≤ 5 jaar betreft dat definitief, herhaaldelijk of voor meer dan zes maanden naar een land met hoge tuberculoseprevalentie vertrekt,

kan BCG-vaccinatie overwogen worden (op voorwaarde dat het kind geen BCG-litteken vertoont en geen bewijs van vroegere vaccinatie voorlegt). Dit geldt ook voor gezondheidswerkers die voor meer dan zes maanden vertrekken naar een land met hoge tuberculoseprevalentie.

Bij personen met een **positieve tuberculinetest** (volgens de methode van Mantoux) moet een RX thorax en een klinisch onderzoek verricht worden om actieve (pulmonale of extra-pulmonale) tuberculose uit te sluiten. Zijn deze opvolgingsonderzoeken normaal, dan kan een behandeling van LTBI ingesteld worden.

Bij personen met een **twijfelachtige tuberculinetest** :

wanneer een tuberculinetest als twijfelachtig geïnterpreteerd wordt, is - zowel bij contactonderzoek als bij periodiek opsporingsonderzoek - na twee maanden een controle tuberculinetest aangewezen met dezelfde hoeveelheid tuberculine:

- Induratieverschillen van ≤ 3 mm liggen binnen de grens van de afleesfouten.
- Bij een toename van 4-9 mm induratie wordt een RX thorax uitgevoerd.
- Een toename van ≥ 10 mm induratie wijst op een



Foto: GvA Ludo Mariën

Om actieve tuberculose uit te sluiten moet een RX thorax worden genomen

recente tuberculose-infectie (tuberculineomslag) die als dusdanig dient opgevolgd te worden.

- Bij een negatieve huidreactie op de tweede tuberculinetest is de kans groot dat de reactie op de eerste test het gevolg was van een infectie met NTM.

Als de tweede tuberculinehuidtest niet kan uitgevoerd worden, moet een RX thorax verricht worden. Dit leidt echter niet tot vrijstelling voor een tuberculinetest bij een volgend periodiek onderzoek.

BEHANDELING VAN LATENTE TUBERCULOSE-INFECTIE

Het doel van een behandeling van LTBI is het voorkomen van de ontwikkeling van actieve tuberculose na een tuberculosebesmetting.

INDICATIES

a. Na een positieve tuberculinehuidtest

Bij een positieve tuberculinetest moet - na het uitsluiten van actieve tuberculose - een LTBI behandeling formeel ingesteld worden in twee situaties:

1. Wanneer er een sterk vermoeden is dat de infectie recent was, namelijk bij:

* iedere recente tuberculineomslag (virage) en dit ongeacht de leeftijd van de persoon of antecedenten van BCG-vaccinatie.

* elke contactpersoon van een besmettingsbron (patiënt met laryngeale, bronchiale of pulmonale tuberculose die sputum positief is op rechtstreeks microscopisch onderzoek of op kweek) (25).

Voor contactpersonen van een besmettingsbron met multiresistente tuberculose is een LTBI behandeling slechts formeel geïndiceerd bij virage of in geval van immunodepressie. Als het bij deze personen gaat om een positieve tuberculinetest zonder bewezen tuberculineomslag is deze indicatie minder formeel en moeten de ernstige bijwerkingen van de tweedelijns medicatie afgewogen worden tegen de risico's verwekt door een recente besmetting. De kans dat het hier een recente besmetting betreft is immers des te groter naarmate de besmettelijkheid van de bron groter was, het contact frequenter en nauwer was en de betrokkene jonger is en afkomstig uit een land met lage tuberculoseprevalentie (26).

* kinderen \leq 5 jaar indien ze geen gedocumenteerde BCG-vaccinatie voorleggen en/of geen BCG-litteken hebben.

2. Bij personen met één of meer risicofactoren die de ontwikkeling van actieve tuberculose sterk verhogen: HIV-infectie, langdurig hooggedoseerde corticotherapie of andere immunosuppressieve behandeling, pneumoconiose (silicose e.a.), kwaadaardige aandoeningen (zoals leukemia, Hodgkin ziekte, hoofd- en halscarcinoom), nierinsufficiëntie en fibrotische laesies op RX thorax (zie "Opsporing van LTBI, Risicofactoren ...").

Indicaties voor LTBI behandeling na een positieve tuberculinetest, zijn meer individueel te bepalen bij volgende personen met hoog risico voor tuberculose:

- personen uit landen met hoge tuberculoseprevalentie
- gedetineerden
- daklozen e.a. kansarmen
- personen regelmatig in contact of werkzaam met bovenstaande risicogroepen of met door tuberculose besmette producten
- personen met condities die het risico voor actieve tuberculose matig verhogen (diabetes mellitus, ondervoeding (\geq 10% onder het ideale lichaamsgewicht), IV-druggebruik en chronisch alcoholisme).

Voor deze bevolkingsgroepen is de indicatie voor LTBI behandeling afhankelijk van de leeftijd en het land van herkomst, evenals van mogelijk contact met een tuberculose besmettingsbron. Bovendien moeten in deze groepen de bijwerkingen van de LTBI behandeling strikt afgewogen worden tegen het risico dat het om een recente besmetting gaat.

b. Na een negatieve of twijfelachtige tuberculinehuidtest

zijn de indicaties voor LTBI behandeling beperkt tot:

- HIV-seropositieven die recent contact hadden met een besmettingsbron
- Kinderen \leq 5 jaar die recent in contact geweest zijn met een besmettingsbron (zie "Opsporing van LTBI. Opvolging van de tuberculinetest").

In dergelijke gevallen wordt de behandeling van LTBI dus ingesteld vóór de infectie aangetoond wordt, omdat het risico voor het ontwikkelen van veralgemeende tuberculose te hoog is.

c. Behandeling van fibrotische letsels op RX thorax bij tuberculine-positieve personen

In het specifiek geval van een positieve tuberculinetest bij een persoon met fibrotische letsels op RX thorax gaat het niet om een LTBI maar om een vroeger doorgemaakte spontaan genezen (niet of inadequaat behandelde) tuberculose.

In dergelijk geval moet de differentiële diagnose gesteld worden met verkalkte restletsels van primaire

tuberculose die geen behandeling vragen en met actieve tuberculose letsels waarvoor een polytherapie noodzakelijk is. Het vergelijken met vorige RX beelden kan nuttig zijn om eventueel een evolutie waar te nemen. Bacteriologie kan nuttig zijn voor de opvolging van deze patiënten, maar meestal is er geen of weinig sputumproductie.

Aangezien de activiteit van deze fibrotische letsels niet met zekerheid kan uitgesloten worden, is het aangewezen hier een bitherapie in te stellen (INH gecombineerd met RMP gedurende 6 maanden (zie behandelingsschema's)).

In de praktijk:

Alvorens een LTBI behandeling voor te schrijven, dient steeds rekening gehouden te worden met mogelijke therapieontrouw en/of mogelijke contra-indicaties (25). Het is ook essentieel een regelmatige klinische opvolging van de patiënt te kunnen verzekeren.

Wanneer het niet mogelijk is een LTBI behandeling in te stellen, is een klinisch en radiologisch controleonderzoek aangewezen 1 jaar na de vaststelling van de besmetting. Als het gaat om contactpersonen van een MDR patiënt wordt die opvolging beter om de 6 maanden uitgevoerd en verlengd tot 2 jaar.

CONTRA-INDICATIES VOOR BEHANDELING VAN LTBI

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 om een vermoeden van exogene reïnfectie gaat.
- 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.
- alcoholisme.
- oudere personen \geq 65 jaar.

Tijdens zwangerschap en postpartum (4 weken na de bevalling) wordt de behandeling van LTBI voorzichtigheidshalve uitgesteld tot na de postpartale periode, behalve als het om een bewezen tuberculineomslag gaat na recent contact met een besmettingsbron (27).

BEHANDELINGSSCHEMA'S EN DUUR

Verschillende LTBI behandelingsschema's zijn beschreven, waaronder:

- Isoniazide (INH) gedurende 6 of 9 maanden.
- Rifampicine (RMP) of Rifabutine (RIB) + Pyrazinamide (PZA) gedurende 2 maanden.
- RMP gedurende 4 maanden.
- PZA + Ethambutol (EMB) of PZA + Fluoroquinolone (FQ) gedurende 6-12 maanden.
- INH + RMP gedurende 6 maanden.

Isoniazide 6-9 maanden

Uit talrijke studies (4, 28-33) is gebleken dat een behandeling met INH bij personen met LTBI de kans op evolutie naar actieve tuberculose met 70-90% vermindert voor zover de medicatie regelmatig en voldoende lang wordt ingenomen. Monotherapie veroorzaakt bij dergelijke personen geen bacteriële resistentieontwikkeling omdat het aantal tuberkelbacteriën in de letsels zeer klein is.

Toediening van INH gedurende 9 maanden is nog steeds aanzien als de optimale behandelingswijze (4,34). Omdat een kuur van 6 maanden meer kans op therapietrouw biedt, is ze ook aanvaardbaar zelfs al is ze wat minder efficiënt (35).

- * Bij 65-plussers wordt de behandeling met INH beperkt tot 6 maanden wegens de grotere kans op hepatotoxiciteit.
- * Bij kinderen \leq 5 jaar is het steeds aangewezen INH gedurende 9 maanden toe te dienen.
- * Bij kinderen $<$ 1 jaar die door de immaturiteit van hun immuunsysteem meer risico hebben om ernstige of gedissemineerde tuberculose te ontwikkelen, wordt voor de LTBI behandeling INH samen met RMP toegediend gedurende 6 maanden.

Andere medicamenteuze schema's voor LTBI behandeling

Ook de andere bovenvermelde medicamenteuze schema's voor LTBI behandeling hebben hun efficiëntie bewezen, zij het enkel in specifieke gevallen (zie tabel 1). Ze kunnen aangewezen zijn bij ernstige INH intolerantie, bij INH resistentie of bij sterk vermoeden van therapieontrouw.

1. Voor **HIV-seropositieven** is de eerste keuze behandeling nog steeds 9 maanden INH. Als tweede keuze kan RMP + PZA gedurende twee

maanden voorgeschreven worden en dit vooral bij vermoeden van therapieontrouw (8,36-39). Een strikte klinische opvolging met controle van de levertests is dan aangewezen (40-42). Gezien de grote kans op interactie met protease-remmers wordt RMP vervangen door RIB bij patiënten onder antiretrovirale therapie (43).

2. Bij **ernstige INH intolerantie** kan het klassieke behandelingsschema voor LTBI vervangen worden door een niet-hepatotoxische medicatie (zoals bvb. EMB en FQ). De beslissing voor het stopzetten van de LTBI behandeling of voor overschakelen naar dergelijk schema zal afhangen van de ernst van de INH intolerantie en van de grootte van het risico voor evolutie naar actieve tuberculose.
3. Bij bewezen **resistentie van de besmettingsbron**:
 - Bij mono-resistentie tegen INH wordt RMP gedurende 4 maanden voorgeschreven (8) ofwel RMP + PZA gedurende 2 maanden (36-42).
 - Bij resistentie tegen INH en RMP (multidrug resistente tuberculose) wordt bij de keuze van het LTBI behandelingsschema zo mogelijk re-

kening gehouden met het resistentiepatroon van de besmettingsbron. Als deze gevoelig was aan EMB wordt de LTBI behandeling bij voorkeur uitgevoerd met PZA + EMB gedurende 6-12 maanden. Zoniet wordt EMB vervangen door een FQ op voorwaarde dat gevoeligheid van de besmettende stam aan dit geneesmiddel aangetoond werd (8,25,44).

4. Bij bewezen **therapieontrouw** wordt voor een schema van kortere duur gekozen (bvb. RMP + PZA gedurende 2 maanden of PZA + RIB voor HIV-positieven) (45). Intermittente toediening van INH met aangepaste dosis vormt een ander alternatief (twee- tot driemaal per week gedurende 6 maanden) (46). In dit geval dient de medicatie onder directe supervisie te gebeuren (Directly Observed Treatment, DOT, of Doorslikken Onder Toezicht) (8).
5. Bij tuberculine positieve personen met **fibrotische letsels** op RX, is een bithérapie van INH en RMP gedurende 6 maanden aangewezen omdat activiteit van de laesies niet met zekerheid kan uitgesloten worden. INH gedurende 9 maanden is hier een alternatief behandelingsschema (47,48).

Tabel 1. Behandelingsschema voor LTBI (1 = eerste keuze, 2 = tweede keuze)

	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		
Bejaarden		1				
HIV-positieven	1		2*			
Therapieontrouw		2 (onder DOT) (intermittent)	1			
Resistentie tegen INH			2		1	
Resistent tegen INH + RMP						1: PZA+EMB*** 2: PZA+FQ***
Fibrotische letsels	2			1		

* RIB in de plaats van RMP bij HIV patiënten onder proteaseremmers

** RMP+PZA onder strikte controle van de levertests

*** zo mogelijk aanpassing volgens antibiogram van de besmettingsbron

Opmerking

1. Wanneer de behandeling van LTBI vroegtijdig onderbroken werd voor meer dan 6 maanden, moet opnieuw een volledige kuur worden voorgeschreven. Bij kortere onderbrekingen volstaat het de behandeling verder te zetten tot het volledige behandelingsschema toegediend werd.

2. Voor personen met verhoogd risico op polyneuritis (zwangeren, bejaarden, diabetici, alcoholici) wordt tijdens de behandeling met INH best pyridoxine toegediend (10 mg per dag of om praktische redenen 1 comprimé van 250 mg/week). Bij manifeste polyneuritis wordt 250 mg/dag toegediend.

DOSERING VAN DE GENEESMIDDELEN

Tabel 2. Aanbevolen dosering van geneesmiddelen voor LTBI behandeling		
	Dagelijkse dosering (maximale dosering)	2 à 3 maal per week (maximale dosering)**
Isoniazide (INH)	5 mg/kg (300 mg)	15 mg/kg (900 mg)
Rifampicine (RMP)	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)***
Rifabutine (RIB)	5-6 mg/kg (300-450 mg)	
Pyrazinamide (PZA)	25 mg/kg (2000 mg)	35 mg/kg (2500 mg)
Ethambutol (EMB)	15 mg/kg (1600 mg)*	30 mg/kg zo 3x/week en 50 mg/kg zo 2x/week
Fluorochinolone (FQ) Ofloxacin Ciprofloxacin Levofloxacin	(600-800 mg) (1000-1500 mg) (750-1000 mg)	

* de eerste twee maanden mag 25 mg/kg gegeven worden

** intermitterende toediening dient onder DOT te gebeuren

*** de dosis van RMP mag niet verhoogd worden bij intermitterende toediening omwille van de ernstige toxiciteit

PRESENTATIEVORMEN VAN DE GENEESMIDDELEN

Tabel 3 geeft een overzicht van de presentatievormen van de geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van LTBI. Voor kinderen is vaak een

magistraal voorschrift aangewezen (kapsels of siroop aangepast aan het gewicht).

Tabel 3. Beschikbare tuberculostatica			
	Merknaam	Presentatievorm	
Ethambutol	Myambutol®	100 compr. (400 mg/compr.)	
Isoniazide	Nicotibine®	30 compr. (300 mg/compr.)	
Pyrazinamide	Tebrazid®	100 compr. (500 mg/compr.)	
Rifampicine	Rifadine®	100 kapsels (150 mg/kaps.)	50 kapsels (300 mg/kaps.)
Rifabutine	Mycobutin®	100 kapsels (150 mg)	
Ofloxacin	Tarivid®	10 compr. (200 mg/compr.)	5 of 10 compr. (400 mg/compr.)
Ciprofloxacin	Ciproxine®	10 compr. (250 mg/compr.)	20 compr. (500 mg/compr.)
Levofloxacin	Tavanic®	10 compr. (250 mg/compr.)	10 compr. (500 mg/compr.)

ONGEWENSTE EFFECTEN VAN DE MEDICATIE (3,8)

Isoniazide

1. Het belangrijkste en meest frequente ongewenste effect van INH is de levertoxiciteit (4,49,50) die nog in de hand wordt gewerkt door de gelijktijdige toediening van RMP⁸. Bij 5 tot 10% van de patiënten kan tijdens de eerste weken van de behandeling een lichte en voorbijgaande serumtransaminasestijging veroorzaakt worden. Bij alcoholici, patiënten met voorafbestaand leverlijden en bejaarden kunnen echter ernstige leverfunctiestoornissen optreden.
2. Kan perifere neuropathie veroorzaken, meer bepaald bij bejaarden, zwangere vrouwen en diabetici, evenals bij patiënten met nierinsufficiëntie, malnutritie of alcoholmisbruik. Daarom wordt in die omstandigheden aanbevolen preventief pyridoxine aan de therapie te associëren (zie hoger).
3. Vertraagt de afbraak van sommige anticonvulsiva waarvan de dosis soms moet verminderd worden.
4. Epilepsie is een zeldzame maar niettemin gevaarlijke bijwerking van INH, die echter enkel kan optreden in geval van overdosering.

Rifampicine

1. Kan behalve levertoxiciteit ook aanleiding geven tot huidrash.
2. Versnelt het metabolisme van bepaalde geneesmiddelen (corticosteroiden, digitalispreparaten, coumarinederivaten, fenytoïne, theophyllinepreparaten, orale antidiabetica, proteaseremmers), zodat de dosis ervan soms moet verhoogd worden; daarom is het ook aangewezen RMP te vervangen door RIB bij patiënten onder antiretrovirale behandeling met proteaseremmers.
3. Vermindert de werking van orale contraceptiva: zonodig moeten hoger gedoseerde producten voorgeschreven worden of andere contraceptieve methoden toegepast worden.
4. Uitzonderlijk, bij intermitterende toediening (vooral van doses groter dan 600 mg) of wanneer toediening hervat wordt na een onderbreking, kunnen ernstige overgevoeligheidsreacties optreden in de vorm van een griepsyndroom met hoge koorts, hemolytische anemie, trombocytopenische purpura, shock, acute nierinsufficiëntie. De

toediening van RMP moet dan onmiddellijk en definitief stopgezet worden.

5. Veroorzaakt het oranje verkleuren van urine, faeces en tranen: dit laat toe de therapietrouw na te gaan maar heeft geen enkel klinisch belang. Kan contactlenzen onherstelbaar verkleuren.

Rifabutine

1. Kan dezelfde neveneffecten veroorzaken als rifampicine
2. Kan een dosis-afhankelijke uveïtis veroorzaken

Pyrazinamide

1. Veroorzaakt meestal een asymptomatische verhoging van het serumurinezuur; enkel bij optreden van arthralgieën is het aangewezen hiervoor een analgische behandeling te starten (bvb. met colchicine of een niet-steroidaal anti-inflammaticum).
2. Kan hepatotoxisch zijn vooral bij langdurige (> 2 maanden) behandeling en bij hoge dosissen.
3. Kan soms huidrash veroorzaken.
4. Wordt best niet toegediend tijdens de zwangerschap aangezien er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over teratogeniciteit.

Ethambutol

1. Kan bij langdurige toediening in hoge dosis (25 mg/kg) visusstoornissen veroorzaken met inkrimpen van het gezichtsveld en verandering van het kleurenzicht. Deze afwijkingen regresseren meestal bij tijdig stoppen van de medicatie. EMB wordt liefst niet toegediend aan kinderen jonger dan 3 jaar daar visusstoornissen dan moeilijk op te sporen zijn.
2. Wordt renaal geëlimineerd zodat bij nierinsufficiëntie een dosisaanpassing noodzakelijk is of liever een gespreide toediening gegeven wordt.

Fluorochinolonen

1. Hun werking vermindert bij gelijktijdige toediening van antacida door een vermindering van de resorptie.
2. Kunnen hepatotoxisch zijn en digestieve klachten veroorzaken.

⁸ RMP leidt tot vroegtijdige hepatotoxiciteit en INH zowel tot vroeg- als laattijdige levertoxiciteit

3. Kunnen gewrichtsklachten veroorzaken en vormen een risico op peesruptuur.
4. Kunnen allergische reacties en neurologische verschijnselen (hoofdpijn, duizeligheid) uitlokken.
5. Aangezien ze renaal geëlimineerd worden, is bij nierinsufficiëntie een dosisaanpassing of een gespreide toediening aangewezen.
6. Kunnen interfereren met theophylline en coumarinederivaten

AANVULLENDE ONDERZOEKEN UIT TE VOEREN BIJ EEN LTBI BEHANDELING

Vóór de behandeling:

1. RX thorax om een actieve longtuberculose en een klinisch onderzoek om extrapulmonale tuberculose uit te sluiten.
2. Leverfunctietests bij specifieke groepen (niet routinematig): personen met leverfunctiestoornis, HIV-positieven, zwangeren, bejaarden en alcoholici.

Tijdens de behandeling:

1. 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(ou)trouw, de hepatotoxiciteit van het gebruikte schema en de aanwezigheid van factoren die de toxiciteit nog verhogen zoals alcoholisme of hogere leeftijd.
2. Leverfunctietests verrichten
 - bij personen met leverfunctiestoornissen, bejaarden en alcoholici.
 - bij personen die behandeld worden met RMP (of RIB) + PZA.
 - bij symptomen van acuut leverlijden: bij klach-

ten of klinische tekens van leverlijden moeten de transaminasen bepaald worden.

De LTBI behandeling wordt best gestopt bij het optreden van symptomen van leverlijden die gepaard gaat 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 dit onmogelijk en dient overgeschakeld te worden naar een ander LTBI behandelingschema.

3. Een controle RX thorax is aangewezen 6 of 12 maanden na het starten van de LTBI behandeling.
 - a. In geval van behandeling van fibrotische letsels bij tuberculine-positieve personen wordt best een controle RX uitgevoerd na 2-3 maanden om de evolutie van de letsels op te volgen
 - * indien de letsels toenemen, is verder onderzoek aangewezen.
 - * als geen wijziging van het longbeeld optreedt of de letsels verminderen, wordt de biherapie voortgezet.
 - b. Bij een persoon geïnfecteerd door een besmettingsbron met multidrug resistente tuberculose en die behandeld wordt voor LTBI, is tijdens deze behandeling een controle RX aangewezen om de 2 maanden. Indien geen LTBI behandeling ingesteld wordt, dient de persoon klinisch en radiologisch onderzocht te worden om de 6 maanden tot 2 jaar na de infectie.
 - c. Bij kinderen \leq 5 jaar die contact hadden met een besmettelijke tuberculosepatiënt maar negatief reageerden op een eerste tuberculinetest, wordt na de eerste twee maanden van LTBI behandeling een RX thorax genomen (ongeacht het resultaat van de tweede tuberculine-huidtest).

REFERENTIES

1. Marks GB, Bai J, Simpson SE et al. Incidence of tuberculosis among a cohort of tuberculin-positive refugees in Australia: reappraising the estimates of risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1851-1854.
2. Wallis RS, Johnson JL. Adult tuberculosis in the 21st century: pathogenesis, clinical features, and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2001; 7: 124-133.
3. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T et al. Tuberculosis Management in Europe. Recommendations of a Task Force of the European Respiratory Society, the World Health Organisation and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Europe Region. *Eur Respir J* 1999; 14: 978-992.
4. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up of the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982; 60: 555-64.
5. Broekmans JF, Migliori GB, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with low incidence. Recommendations of the WHO, IUATLD and KNCV. *Eur Respir J* 2002; 19: 765-775.
6. Rieder H. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. IUATLD 2002.
7. Sutherland I. The epidemiology of tuberculosis – is prevention better than cure? *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1981; 56(3-4): 127-34.
8. ATS. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
9. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (23): 1860-1866.
10. Health Canada. Canadian Tuberculosis Standards. 5th Edition, 2000.
11. Haas H, Albertini M et al. Comparison of the Mantoux intradermal reaction produced with two tuberculins in BCG-vaccinated and non BCG-vaccinated children. *Eur Respir J* 1995, suppl 19: P3865.
12. Guérin N, Lévy-Bruhl D, Picolet H. Les tests tuberculiques cutanés par voie intradermique: Comparaison des tuberculines RT 23 et Mérieux dans différentes populations. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* n°6/95: 24-25.
13. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Wisin WA. A comparison in the United States of America of two tuberculin PPD S and PPD RT 23. *Bull WHO* 1964; 31: 161-170.
14. Menzies D. *In: Tuberculosis, A Comprehensive International Approach.* Reichman LB, Hershfield ES. Second Edition, 2000.
15. Menzies D. Interpretation of Repeated Tuberculin Tests. Boosting, Conversion, and Reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 15-21.
16. ATS. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
17. Demedts M, Gyselen A, Van den Brande P. Tuberculose, een blijvende uitdaging. 1992.
18. Van den Brande P, Demedts M. Four-stage tuberculin testing in elderly subjects induces age dependent progressive boosting. *Chest* 1992; 101: 447-450.
19. Bleiker MA, Misljenovic O. Report of a Study on the Prevalence of Specific and Non-specific Tuberculin-Sensitivity in Schoolchildren in seven European Countries. ISTC-TNO (The Hague), 1985.
20. Fitzgerald JM, Wang L, Elwood RK, Turner MO. The impact of BCG on PPD testing. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; suppl 1: S20.
21. Almeida LMD. Positive PPD Indicates TB Infection in Children with Previous BCG. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1061-1065.
22. Hoft DF, Tennant JM. Persistence and boosting of BCG-Induced Delayed-type Hypersensitivity. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 32-36.
23. Carvalho A, Salles C, Mello F, Cailleaux M, Santos L, Loredó C, Conde M, Kritski A. Booster reaction or tuberculin conversion? Tuberculin skin testing response in a cohort of close contacts of smear-positive tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; suppl 21: S227.
24. Van Balen H, Stevens W. Evaluatie van de jaarlijkse tuberculine-gevoelheidsproef bij een schoolbevolking. *Acta tuberc. Pneumol. Belg.* 1979; 70/1.
25. Reichler M, Reves R, Bur S, Ford J, Thompson V, Mangura B, Onorato IM, Valway S. Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Contacts of New Tuberculosis Cases in the United States. *South Med J* 2002; 95(4): 414-420.
26. VRGT/Fares. Behandeling van multiresistente tuberculose. Richtlijnen wetenschappelijk comité van het Belgisch Nationaal Werk tot Bestrijding

- van de Tuberculose en de Respiratoire aandoeningen. 2001.
27. VRGT/Fares. Tuberculose bij zwangere vrouwen en pasgeborenen. Richtlijnen wetenschappelijk comité van het Belgisch Nationaal Werk tot Bestrijding van de Tuberculose en de Respiratoire aandoeningen. 1997.
 28. O'Brien RJ. Preventive therapy of tuberculosis. *In: Porter JDH, McAdam KPWJ, eds. "Tuberculosis: back to the future". John Wiley & sons Ltd., United Kingdom, 1994.*
 29. Veening GJJ. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull Int Union Tuberc* 1968; 41: 169-71.
 30. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 490-521.
 31. Egsmose T, Ang'Awa JOW, Poti SJ. The use of isoniazid among household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ* 1965; 33: 419-33.
 32. Bush OB, Jr, Sugimoto M, Fuji Y, Brown FA, Jr. Isoniazid prophylaxis in contacts of persons with known tuberculosis. Second Report. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 732-40.
 33. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD, Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342: 268-72.
 34. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(10): 847-850.
 35. Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1988; 255: 1579-83.
 36. Lecoœur HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampicin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1189-93.
 37. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 786-792.
 38. Gordon FM, Chaisson RE, Matts JP et al. An international randomised trial of rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 2000; 283: 1445-1450.
 39. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM et al. Short-course Rifampin and Pyrazinamide Compared with Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection: A Multicenter Clinical Trial. *Ann Intern Med* 2002, oct 15; 137(8): 640-647.
 40. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and Severe Hepatitis associated with Rifampicin and Pyrazinamide for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection – New York and Georgia, 2000. *MMWR* 2001; 50: 289-91.
 41. Burman WJ, Reves RR. Hepatotoxicity from Rifampin Plus Pyrazinamide. Lessons for Policymakers and Messages for Care Providers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1112-1113.
 42. ATS. Update: Fatal and Severe Liver Injuries Associated with Rifampicin and Pyrazinamide for Latent Tuberculosis Infection, and Revisions in American Thoracic Society/CDC Recommendations – United States 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1319-1320.
 43. Notice to readers: Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000; 49: 185.
 44. Anonymous. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41: 61.
 45. Bock N, Rogers T, Tapia J, Herron G, DeVoe B, Geiter L. Acceptability of Short-Course Rifampin and Pyrazinamide treatment of Latent Tuberculosis Infection Among Jail Inmates. *Chest* 2001; 119(3): 833-837.
 46. Iseman M. A clinician's guide to tuberculosis. Lippincott Williams & Wilkins. 2000.
 47. Krebs A, Farer LS, Snider DE, Thompson NJ. Five years of follow-up of the IUAT trial of isoniazid prophylaxis in fibrotic lesions. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1979; 54: 65-9.
 48. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1969; 17: 28-106.
 49. Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths : a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 494-497.
 50. Nolan C, Goldberg S, Buskin S. Hepatotoxicity Associated with Isoniazid Preventive Therapy. A 7-year Survey From a Public Health Tuberculosis Clinic. *JAMA* 1999; 281: 1014-1018.