

EPIDEMIOLOGIE

Screening van tuberculose en latente tuberculose-infectie bij asielzoekers

M. BUSSCHOTS¹, P. VAN DEN BRANDE^{2, 4}, W. ARRAZOLA DE OÑATE³

Samenvatting

Asielzoekers uit landen met een hoge prevalentie van tuberculose (tb) vormen een risicogroep voor latente tuberculose-infectie (LTBI) en actieve tb. Daarom worden in België asielzoekers systematisch gescreend op tb met behulp van een thoraxfoto. Met de tuberculinehuidtest (TST) en de interferon- γ -„release assay” (IGRA) wordt een LTBI gedetecteerd. De financiële en structurele draagkracht van de gezondheidszorg is hiervoor momenteel ontoereikend. Het nut en de kosteneffectiviteit van de verscheidene screeningmethoden staan nog ter discussie en er is internationaal nog geen consensus over hoe nationale screening het best georganiseerd wordt. Laagdrempelige en gratis screening is essentieel voor een goede bestrijding van tb. Screening is echter nutteloos als deze niet door een adequate behandeling voor alle patiënten met tb gevolgd wordt, ongeacht hun nationaliteit of administratieve status.

Inleiding

Tuberculose (tb) wordt veroorzaakt door *Mycobacterium tuberculosis*. De globale tb-incidentie is hoog: 139/100.000 personen in 2007. Elk jaar opnieuw ontwikkelen dus meer dan 9 miljoen mensen tb (http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf). Naar schatting een derde van de wereldbevolking is besmet met deze bacterie. Zij hebben een latente tb-infectie (LTBI), maar zijn niet ziek of besmettelijk.

In 2006 werd de „Stop TB strategy” opgesteld, met als doel om tegen 2015 de tb-prevalentie en -sterfte te verminderen met 50% ten opzichte van 1990 én om tegen 2050 tb als wereldwijd gezondheidsprobleem geëlimineerd te hebben, gedefinieerd als minder dan 1 patiënt per miljoen mensen (http://www.stoptb.org/resource_center/assets/documents/The_Stop_TB_Strategy_Final.pdf).

De rijke landen met meestal een lage tb-prevalentie („high income, low incidence”) worden geconfronteerd met migratie vanuit landen met een hoge tb-prevalentie. Dit doet vragen rijzen naar het belang van screening van immigranten, asielzoekers en illegalen. Een efficiënte screening zorgt ervoor dat bij deze mensen snel

een diagnose van tb kan volgen en een therapie kan worden opgestart zodat verdere verspreiding wordt tegengegaan. In België (en een aantal andere westerse landen) wordt tb-screening systematisch uitgevoerd bij asielzoekers.

Ziektegeschiedenis

Een 32-jarige asielzoeker afkomstig uit Rusland en sinds 1 week in België verbleef in een Rode Kruiscentrum voor vluchtelingen. In het kader van de systematische screening naar tb werd een thoraxfoto genomen, die een twijfelachtig resultaat gaf, waardoor de patiënt werd verwezen naar de afdeling Pneumologie van het nabijgelegen algemene ziekenhuis.

De anamnese verliep heel moeilijk wegens een taalprobleem. Het was niet duidelijk of hij vroeger reeds tb had doorgemaakt en/of een tuberculinehuidtest (TST) werd uitgevoerd.

De patiënt had sinds 1 jaar klachten van dyspneu en regelmatig hoesten, zonder fluïmen. Hij had een stabiel lichaamsgewicht, geen koorts en er was geen sprake van nachtzweeten. De patiënt vermeldde verder dat hij sinds 2 jaar last had van ernstige rugpijn, voornamelijk 's nachts. Hij was een actief roker.

Klinisch onderzoek kon behalve malleolaire oedemen en wervel-slagpijn laag dorsaal geen bijzonderheden aantonen.

Er werd een TST uitgevoerd die een ovaalvormige induratie van 4 op 2 cm tot gevolg had, niet pijnlijk bij palpatie.

Een CT-scan van de hals, het abdomen en de thorax kon geen specifieke letsels suggestief voor tb aantonen. Er werden bij dit onderzoek ook geen argumenten voor tb van de thoracale wervelkolom gevonden.

De bronchoscopie toonde geen bijzonderheden en de monsters bevatten geen zuurvaste staven.

¹ Manuscript ingediend als student geneeskunde K.U.Leuven.

² Dienst pneumologie, AZ Sint-Maarten campus Duffel.

³ Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding (VRGT).

⁴ Correspondentieadres: dr. P. Van den Brande, dienst pneumologie, AZ Sint-Maarten campus Duffel, Rooienberg 25, 2570 Duffel.

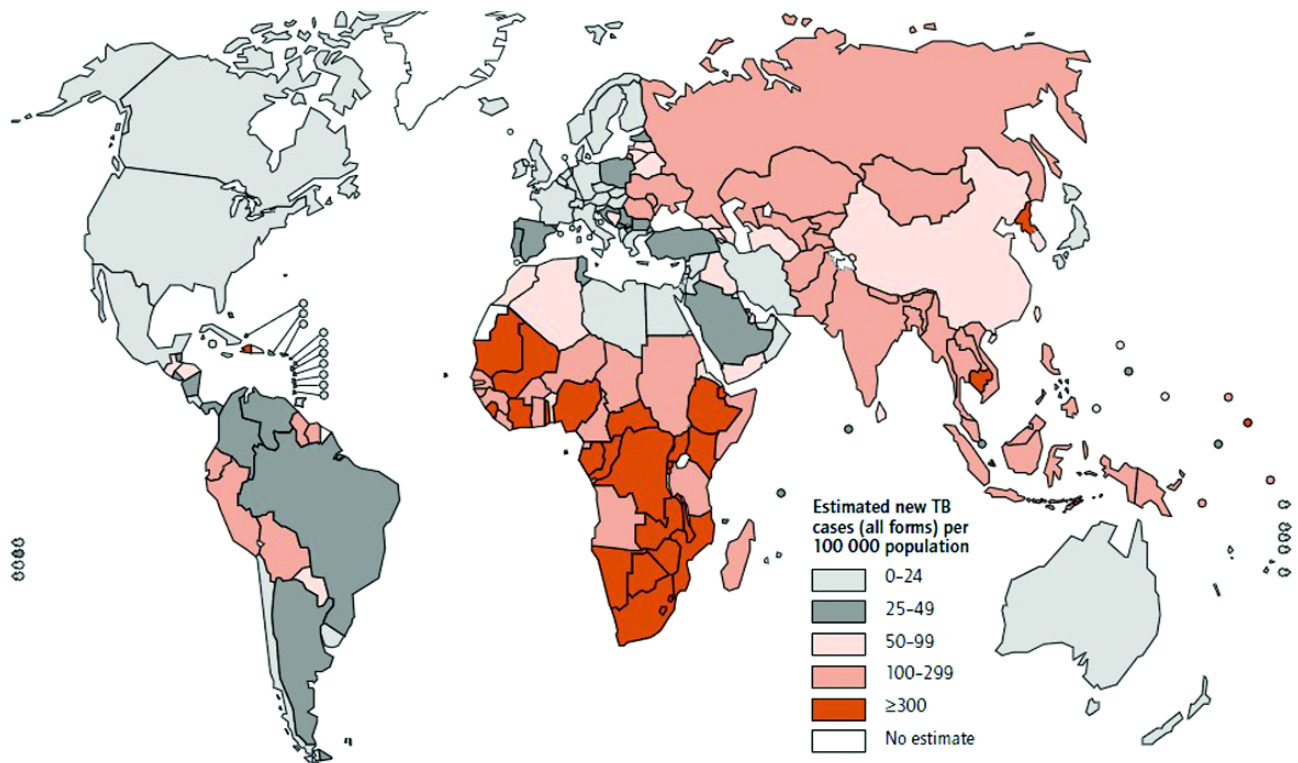


Fig. 1: Geschatte tuberculose-incidentie per 100.000 inwoners, per land in 2007 (http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf).

Vermits de CT-scan van de thorax en de bronchoscopie geen actieve tb toonden, maar er wel een positieve intradermotest was, werd isoniazide 300 mg per dag opgestart gedurende 6 maanden, in combinatie met pyridoxine 250 mg 1 × per week (preventieve therapie).

Het onderzoek en de opvolging van deze patiënt vormden de aanleiding om de organisatie van de screening van tb bij asielzoekers in België van naderbij te onderzoeken en de verschillende screeningmethoden te vergelijken.

Bespreking van tuberculose (tb)

Epidemiologie van TB

Wereldwijd hebben in 2007 9,27 miljoen mensen tb opgelopen. Dit is een toename in vergelijking met de 9,24 miljoen in 2006, de 8,3 miljoen in 2000 en de 6,6 miljoen in 1990. Het merendeel van de patiënten is afkomstig uit Azië (55%) en Afrika (31%) (fig. 1) (http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf).

Hoewel het totale aantal patiënten jaarlijks toeneemt, daalt de incidentie per 100.000 personen ten gevolge van de bevolkingstoename. Deze daling gebeurt traag, met minder dan 1% per jaar: in 2004 waren er 142 patiënten per 100.000 personen, in 2007 nog 139 per 100.000.

In België is er de laatste 15 jaar een dalende tendens in de tb-incidentie. Zo was in 2008 de incidentie op haar

laagste niveau ooit waargenomen: 9,4 per 100.000 inwoners. Dit komt concreet overeen met 1.006 aangiften in België (<http://www.vrgt.be/uploads/documentenbank/d48175de76ba32195b9ad00913fa24cf.pdf>).

België behoort zo tot de groep landen met de laagste cijfers ter wereld, vergelijkbaar met de omringende buurlanden.

De snelheid van de daling zwakt sinds de jaren negentig van de vorige eeuw af in vergelijking met de verwachte incidenties (fig. 2). Redenen hiervoor zijn volgens de Wereldgezondheidsorganisatie: 1) verhoogde armoede in gemarginaliseerde groepen in grootstedelijke gebieden; 2) er niet in slagen de noodzakelijke volksgezondheidsinfrastructuren te hebben en de aandacht te blijven behouden onder het valse geloof dat tb een probleem van het verleden is; 3) de impact van hiv; en 4) de toegenomen mobiliteit en immigratie uit landen met een hoge tb-incidentie. Sinds enkele jaren is de snelheid van de daling weer parallel aan de verwachte incidenties (<http://www.stoptb.org/globalplan/assets/documents/GlobalPlanFinal.pdf>).

Sinds 2000 was er elk jaar meer tb bij niet-Belgen dan bij Belgen (Belgische nationaliteit, dus inclusief Belgen van allochtone origine). In 2007 daalde de proportie niet-Belgen echter voor het eerst sinds lang onder de 50% en in 2008 was 47,3% van de tb-patiënten niet-Belg (in 2008 was er voor het eerst meer tb bij Belgen (Belgische nationaliteit, dus inclusief Belgen van allochtone origine) dan bij niet-Belgen). Er is sprake van

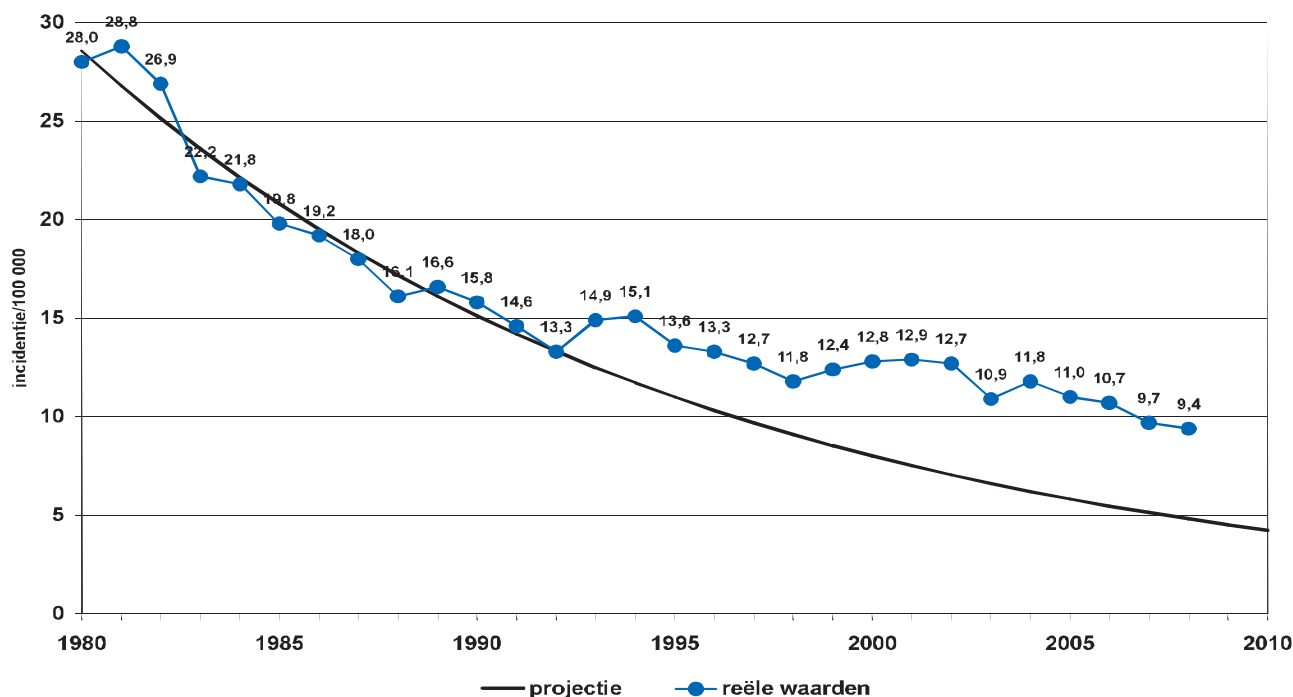


Fig. 2: Evolutie van de brutotuberculose-incidentie in België, 1980-2008
(<http://www.vrgt.be/uploads/documentenbank/d48175de76ba32195b9ad00913fa24cf.pdf>).

een geografische spreiding: het aantal niet-Belgen met tb was het hoogst in het Brussels gewest (58,7%). In het Vlaams gewest was dit aandeel 42,9% en in Wallonië 41,6%. De meeste niet-Belgische patiënten in dit land zijn afkomstig uit Marokko en Centraal-Afrika.

De tb-incidentie bij Belgen bedroeg 5,5/100.000 en dit was stabiel ten opzichte van het vorige jaar. Bij niet-Belgen was deze 49/100.000 en significant lager dan het jaar ervoor. De incidentie bij niet-Belgen moet met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden aangezien recentelijk binnengekomen niet-Belgen (zoals asielzoekers of illegalen) niet in de bevolkingscijfers van het betrokken jaar opgenomen zijn. Dat leidt tot een onderschatting van de noemer en dus een overschatting in de berekening van deze tb-incidentie.

Wanneer asielzoekers met tb niet bij de niet-Belgische patiënten meegerekend werden, bedroeg de incidentie bij niet-Belgen nog 31,4/100.000 in 2008.

Concreet waren in 2008 van de 1.006 patiënten met tb in België 104 mensen asielzoekend, dit is 10,3%. Tb komt in België dus zeker niet alleen bij asielzoekers voor (<http://www.vrgt.be/uploads/documentenbank/d48175de76ba32195b9ad00913fa24cf.pdf>).

De screening van asielzoekers kadert in bestaande internationale programma's zoals „Stop TB strategy” en „Global plan to stop TB” (1), (http://www.stoptb.org/resource_center/assets/documents/The_Stop_TB_Strategy_Final.pdf), (<http://www.stoptb.org/globalplan/assets/documents/GlobalPlanFinal.pdf>). Deze programma's hebben een analyse gemaakt van de problematiek rond tb en ontwikkelden een plan om tb wereldwijd onder

controle te krijgen. Zo is er een schema ontworpen met acties om een snelle diagnose te verbeteren (fig. 3). Het bovenste deel van het schema toont het pad van diagnose en behandeling van patiënten die zelf de gezondheidszorg opgezocht hebben: de passieve opsporing door de curatieve sector. In 2008 werd 87,5% van de tb-patiënten netto aldus gediagnosticeerd (<http://www.vrgt.be/uploads/documentenbank/d48175de76ba32195b9ad00913fa24cf.pdf>). Het onderste deel van het schema toont het pad waarvan de screening van asielzoekers deel uitmaakt: in bepaalde groepen met een hoog risicoprofiel wordt actief gezocht naar patiënten met tb (1). Slechts 7,6% van de patiënten werd op deze wijze gedetecteerd. Dit lijkt weinig, maar mag niet geïnterpreteerd worden als zouden de actieve screeningprogramma's niet efficiënt zijn. Het is eigen aan het epidemiologische stadium waarin België zich bevindt.

Bij 4,4% van de patiënten werd de diagnose gesteld door een contactonderzoek rond een besmettelijke patiënt (<http://www.vrgt.be/uploads/documentenbank/d48175de76ba32195b9ad00913fa24cf.pdf>). Contactonderzoek is 1 van de meest efficiënte strategieën.

De import van tb in de westerse wereld door migratie betekent niet onmiddellijk een directe bedreiging voor de volksgezondheid. Studies aan de hand van moleculaire biologie hebben aangetoond dat er wel import is, maar zeer weinig transmissie (of besmetting) naar de autochtone bevolking. Dit kan worden verklaard door een goede performantie van de tb-screeningprogramma's bij de binnenkomende bevolking of door een lage graad van vermenging tussen immigranten

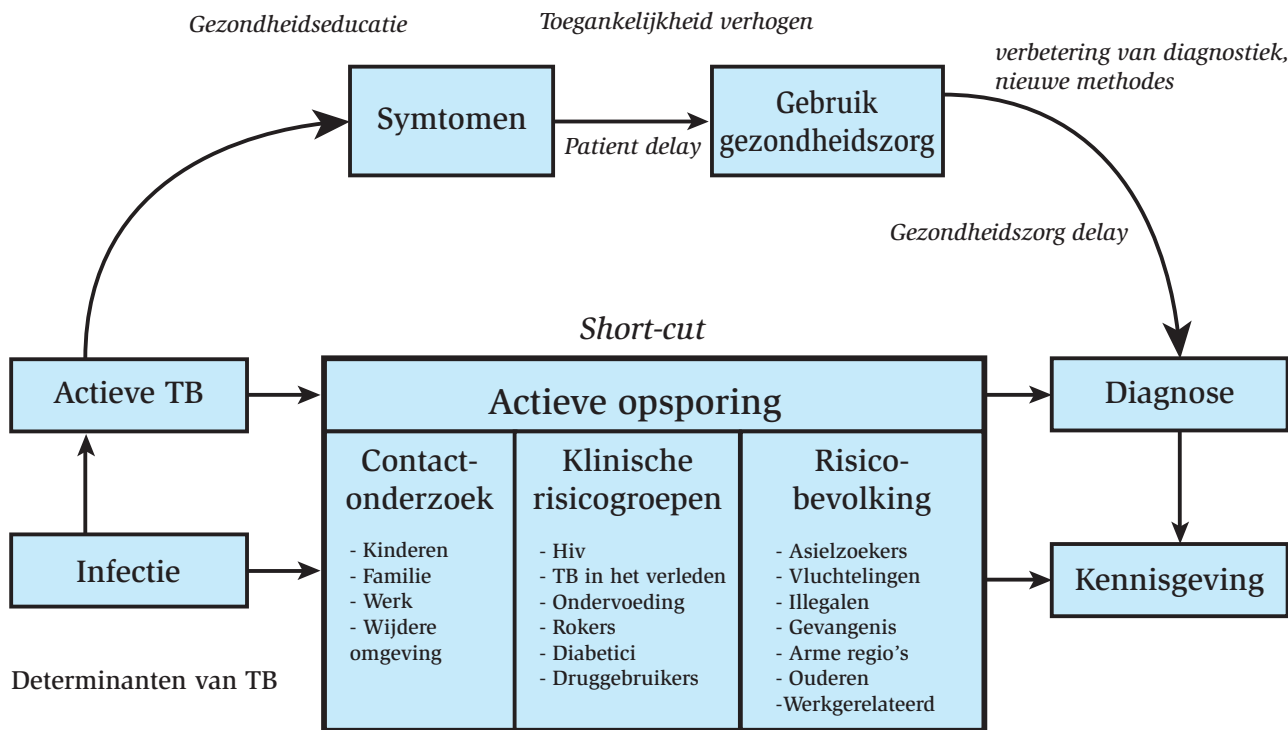


Fig. 3: Actieve en passieve opsporing van tuberculose (aangepast uit (1)).

en de lokale bevolking of door een combinatie van beide (2).

Screeningmogelijkheden voor TB

Thoraxfoto

Pulmonale tb geeft meestal, maar niet altijd, een zichtbare afwijking op een thoraxfoto. In België is dit de standaardmethode om asielzoekers te screenen op tb. Afwijkingen op een thoraxfoto kunnen suggestief zijn voor tb, maar zijn niet noodzakelijk diagnostisch.

Bij actieve pulmonale tb zijn er vaak infiltraten, consolidaties of caviteiten te zien, al dan niet met mediastinale of hilaire lymfadenopathieën. Deze afwijkingen bevinden zich meestal in de bovenste longkwabben, maar letsels kunnen overal in de longen ontstaan. Pleurale effusie is mogelijk. Bij mensen met hiv en bij immunocompromitteerden is de foto minder betrouwbaar omdat de afwijkingen minder of afwezig kunnen zijn. Actieve tb wordt vrij zelden vermoed op een thoraxfoto, ongeveer bij 5-15/10.000 gescreende asielzoekers (<http://www.dnserp.com/Tuberculosis/chest.htm>).

Bij de screening van asielzoekers worden in België radiologische afwijkingen ingedeeld naargelang van de urgentie (tabel 1) (3).

Niet alleen een actieve, maar ook een vroeger doorgemaakte tb kan tekens nalaten op een thoraxfoto. Een doorgemaakte tb uit zich voornamelijk door noduli in de longhili of de bovenste longkwabben; eventueel is er fibrotische verlittekening, verkalking of volumeverlies.

TABEL 1

Categorieën van radiologische longafwijkingen in België (3).

Categorie O	Normaal longbeeld
Categorie I	Sterk vermoeden van besmettelijke actieve tuberculose, waarvoor onmiddellijke hospitalisatie en respiratoire isolatie noodzakelijk is
Categorie II	Vermoeden van actieve tuberculose, waarvoor diagnostisch nazicht door een longarts aangewezen is binnen de 2 dagen
Categorie III	Zwak vermoeden van actieve tuberculose, waarvoor diagnostisch nazicht door een longarts aangewezen is binnen de 2 dagen
Categorie IV	Letfels van oude doorgemaakte tuberculose, waarvoor geen verwijzing nodig is
Categorie VI	Niet-tuberculeuze afwijking die verder onderzocht moet worden
Categorie X	Technisch onbruikbaar longbeeld, waarvoor zo snel mogelijk een nieuwe longfoto gemaakt moet worden

Bronchiectasieën kunnen ook aanwezig zijn. Een beeld suggestief voor een doorgemaakte tb wordt op een thoraxfoto gezien bij 3 tot 5% van de gescreende bevolking; categorie IV van radiologische afwijkingen (<http://www.dnserp.com/Tuberculosis/chest.htm>).

Een thoraxfoto kan nooit de diagnose stellen, enkel een vermoeden van tb. Een diagnose wordt pas met zekerheid gesteld door het resultaat van de kweek. Afwijkingen op de thoraxfoto bij de screening zijn dus geen

reden om een therapie te beginnen. Verdere diagnostiek is wel nodig, zoals beschreven in de ziektegeschiedenis.

Aantonen van zuurvaste staven

Een snelle, voorlopige diagnose en indicatie over een eventuele besmettelijkheid kan bekomen worden door microscopisch onderzoek van een sputummonster of bronchusaspiraats. Bronchusaspiraten kunnen via een bronchoscope worden afgenomen wanneer het sputummonster geen afwijkingen toont en het radiologisch onderzoek suggestief is voor actieve tb, dit wegens de hogere diagnostische waarde van een bronchusaspiraats ten opzichte van een sputummonster (4). De negatief voorspellende waarde van een CT-scan is bijna 100%. Bij de patiënt uit de besproken casus had een bronchoscope na een negatieve CT-scan dus weinig toegevoegde waarde (5, 6).

Een ziehl-neelsenkleuring op deze monsters kan zuurvaste staven aantonen. De test is echter niet specifiek voor *M. tuberculosis*: ook andere, niet-tuberculeuze mycobacteriën worden aldus gekleurd.

Kweek

Indien mogelijk wordt geprobeerd de tuberculosebacterie verder op te kweken. Bij een positieve kweek staat de diagnose van tb definitief vast en bestaat de mogelijkheid om resistentie tegen medicijnen te testen. De bekendste tuberculosekweek is de groei op de löwenstein-jensenbodem. Omdat *M. tuberculosis* maar langzaam groeit, duurt dit onderzoek lang: tot 8 weken. Tegenwoordig zijn er radiometrische methoden (BACTEC) om een positieve kweekuitslag binnen 1-2 weken te vinden. De sensitiviteit van een sputumkweek is gewoonlijk meer dan 80% en kan worden verhoogd door het gebruik van de nieuwere, vloeibare bodems.

DNA-genprobes

Met een polymerasekettingreactie (PCR) wordt gekeken of het DNA-fragment IS6110 aanwezig is. Dit onderzoek is specifiek voor *M. tuberculosis*. Moderne technieken die PCR gebruiken, kunnen de aanwezigheid van *M. tuberculosis* vaststellen binnen de 5 uur met een specificiteit tot 99% als de kleuring positief was. De sensitiviteit is wat lager, variërend van > 70% bij monsters die niet aankleurden tot > 90% bij positieve kleuringen. Nieuwe richtlijnen van 2008 stellen dat bij een patiënt met een vermoeden van actieve tb die nog niet bevestigd kon worden met kleuring of kweek, PCR op minstens 1 monster moet gebeuren (7).

Epidemiologie van LTBI

Elke seconde wordt er iemand in de wereld besmet met *M. tuberculosis*. Dit maakt dat een derde van de wereldbevolking een LTBI heeft. Bij 5 tot 10% ontwikkelt zich een actieve tb-infectie over het verloop van hun leven, waarbij dit risico het grootst is in de eerste 2 jaar volgend op de primaire infectie. Bij meer dan 90% van de

besmettingen zal dit dus niet leiden tot actieve ziekte, deze mensen zullen levenslang latent geïnfecteerd blijven. De preventieve behandeling van een LTBI gedurende 6 maanden kan het risico op een latere ontwikkeling van tb met meer dan 80% verminderen.

(Re)activatie gebeurt voornamelijk bij mensen met een verzwakte immunologische afweer, bij mensen besmet met hiv, bij mensen met diabetes mellitus en bij mensen die immunosuppressiva nemen zoals corticoïden of recentelijk de anti-tumornecrosisfactor (TNF)-therapie bij reumatoïde artritis (3, 7, 8).

Screeningmogelijkheden voor LTBI

Twee belangrijke testen voor de diagnose van een LTBI zijn de TST en de interferon- γ -„release assay” (IGRA), die de voorbije jaren ontwikkeld en in gebruik genomen is.

Tuberculinehuidtest (TST)

Zowat alle landen, inclusief België, gebruiken de mantouxtest, waarbij tuberculine intradermaal wordt ingespoten op de mediale zijde van de voorarm. In België worden 2 eenheden tuberculine van de RT-23-oplossing, ontwikkeld door het Statens Serum Instituut (Kopenhagen), ingespoten. Bij iemand die recentelijk of in het verleden besmet is geweest met tb en reageert op tuberculine, zal er na 48-72 uur een intradermale hypersensitiviteitsreactie type IV ontstaan.

De criteria voor een positieve TST zijn afhankelijk van de epidemiologische kenmerken van de geteste bevolking (tabel 2) (7, 8).

De TST wordt gebruikt als screeningmiddel wegens:

- de grotere sensitiviteit voor de diagnose van een tb-infectie dan een thoraxfoto
- de lagere stralingsbelasting als de negatieve gevallen niet verder onderzocht worden
- de detectie van meer kandidaten voor chemoprophylaxe.

De eventuele nadelen van de TST zijn:

- de lage sensitiviteit (fout-negatieve resultaten) bij patiënten met ernstige vormen van actieve tb vóór of bij het begin van de behandeling, patiënten met hiv, oudere personen en kinderen
- fout-positieve resultaten gerelateerd aan de *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)-vaccinatie en niet-tuberculeuze mycobacteriën; de lage specificiteit van de TST is geassocieerd met een hoge „number needed to treat” (NNT) om 1 patiënt met actieve tb te vermijden
- de immense kosten door wijdverspreide chemoprophylaxe.

BCG-vaccinatie kan dus een fout-positief resultaat geven. Het effect van de vaccinatie op de TST is voornamelijk afhankelijk van de leeftijd waarop gevaccineerd werd. Een BCG-vaccinatie tijdens het eerste levensjaar heeft geen significant effect op de TST na 10 jaar of meer (9). Vaccinatie op latere leeftijd heeft een langer durend en sterker effect: 20% blijft meer dan 10 jaar na de vaccinatie positief. Bij een positieve TST is verder onderzoek

TABEL 2

Criteria voor een positieve tuberculinehuidtest, afhankelijk van de epidemiologie (4).

Induratie \geq 5 mm	\geq 10 mm	\geq 18 mm
HIV-positieve personen	Immigranten (< 5 jaar) afkomstig uit landen met een hoge tuberculoseprevalentie	Personen zonder risicofactoren voor tuberculose
Recent contact gehad met patiënten met tuberculose	Intraveneuze druggebruikers Residenten/werknemers van ziekenhuizen, gevangenis, daklozencentra, rust- en verzorgingstehuizen en residentiecentra voor aidspatiënten	
Fibrotische veranderingen op thoraxfoto passend bij vroegere tuberculose	Mycobacteriologisch-laboratoriumpersoneel	
Patiënten met orgaantransplantaties of immunogecompromitteerden	Personen met risicofactoren (diabetes mellitus, chronisch nierfalen, leukemie, lymfoom, carcinoom van hoofd/nek en long, recent gewichtsverlies van > 10%, jeuno-ileale bypass, gastrectomie, kinderen van < 4 jaar, kinderen blootgesteld aan volwassenen met een hoog risico)	

(symptoomanamnese, klinisch onderzoek, thoraxfoto, sputummonster) nodig om actieve tb uit te sluiten vóór de behandeling van een LTBI kan starten.

Interferon- γ -„release assay” (IGRA)

IGRA is een bloedonderzoek waarmee de celgediëerde immuunrespons getest wordt. De test meet de γ -interferonproductie door de T-cellen na stimulatie door antigenen uniek voor *M. tuberculosis*, zoals „early-secreted antigenic target” (ESAT-6) en „culture filtrate protein” (CFP-10). Hierdoor ontstaat er een zeer goede specificiteit (> 95%) en is er geen interferentie met een voorgaande BCG-vaccinatie (10, 11). Andere voordelen zijn dat maar 1 consultatie nodig is en dat de resultaten snel beschikbaar zijn, meestal binnen de 24 uur. De test is veilig en er is geen risico op allergische reacties bij hypersensitieve personen (12).

Enkele nadelen zijn: 1) er is een bloedname nodig, wat niet door elke patiënt aanvaard wordt; 2) de monsters moeten op een specifieke temperatuur bewaard worden, binnen een bepaalde tijd gecentrifugeerd worden en binnen een bepaalde tijd het laboratorium bereiken; 3) niet alle laboratoria kunnen de testen uitvoeren; en 4) de test is erg duur. Een ander nadeel zijn de incongruente resultaten: er zijn namelijk vaak TST⁺/IGRA⁻ (door een hogere specificiteit van IGRA) en vooral TST⁻/IGRA⁺-testresultaten (door een hogere sensitiviteit van IGRA) (7).

Bij een positieve IGRA volgt dezelfde follow-up als na een positieve TST. IGRA kan ook gebruikt worden als aanvulling op de TST: bij een positieve TST wordt het resultaat bevestigd met een IGRA zodat een fout-positieve patiënt met TST geen therapie krijgt.

Thoraxfoto versus TST

Zowel de thoraxfoto als de TST worden gebruikt als basisscreeningmethode. Er is nog steeds discussie rond welke methode het meest efficiënt is (13, 14). Op het eerste gezicht lijkt de TST aantrekkelijk omdat ze niet

duur is, eenvoudig uit te voeren is én dragers van een LTBI kan opsporen. Wanneer deze infectie adequaat behandeld wordt, kan in theorie evolutie naar actieve tb vermeden worden. Toch heeft deze methode een aantal nadelen.

Het eerste probleem behelst de sensitiviteit en de specificiteit van de TST, zoals reeds hierboven vermeld. De sensitiviteit is enerzijds verminderd bij immunogecompromitteerden, waardoor de diagnose kan worden gemist. Anderzijds zijn er veel fout-positieve resultaten door infecties met niet-tuberculeuze mycobacteriën en BCG-vaccinatie. Deze 2 factoren zorgen voor een derde tot de helft van alle positieve TST-resultaten (14).

Een tweede probleem is de hoge belasting van de gezondheidszorg. Bij elke persoon met een positieve TST dient verder onderzoek uitgevoerd te worden om actieve tb uit te sluiten en voor 9 maanden een behandeling gestart voor een LTBI. Het aantal te volgen patiënten is veel groter bij screening met de TST dan met een thoraxfoto. Voorlopig zijn de financiële draagkracht en de infrastructuur van de gezondheidszorg ontoereikend om dit aan te kunnen. Grote investeringen zijn nodig en slechts te verantwoorden als ze kosteneffectief zijn en als er een voldoende impact is op de gezondheid van de gescreende bevolking. Voor asielzoekers afkomstig uit landen met een lage prevalentie is dit zeker niet het geval. Ook voor asielzoekers uit landen met een hoge prevalentie van tb is dit onzeker vermits de grote meerderheid nooit actieve tb zal ontwikkelen. Aan de andere kant zou het eventueel nuttig kunnen zijn om enkel de personen met een verhoogd risico op (re)activatie (hiv, diabetes mellitus, nierfalen, patiënten behandeld met immunosuppressiva ...) te screenen met de TST en te behandelen bij een eventuele LTBI (7, 13, 14).

Zoals reeds vermeld, worden op een thoraxfoto bij 3 tot 5% van de gescreende personen letsels van een eerder doorgemaakte tb vastgesteld. Deze personen lopen een 4-6 keer hoger risico van actieve tb bij deze met een normale thoraxfoto en ze maken 14-33% van

alle patiënten met actieve tb uit in de loop van de volgende 5-10 jaar. Het is dus de behandeling van deze patiënten die een substantiële bijdrage aan de gezondheidszorg levert (14).

TST versus IGRA

Meerdere studies zijn gebeurd om de efficiëntie van IGRA te testen en de vraag stelt zich of IGRA een goed screeningmiddel is om als aanvulling op de TST te gebruiken of zelfs om de TST volledig te vervangen (11, 12). Zoals vermeld, toonden de meeste studies een discordantie tussen de IGRA- en de TST-resultaten. De meerderheid daarvan was een TST⁺/IGRA⁻-combinatie. De hogere specificiteit van IGRA kan deze discordantie verklaren: IGRA wordt niet beïnvloed door een BCG-vaccinatie en niet-tuberculeuze mycobacteriën. Theoretisch gezien kan ook een lagere sensitiviteit van IGRA de oorzaak zijn van de discordantie. De ESAT-6- en CFP-10-antigenen gebruikt in de IGRA vertegenwoordigen immers niet het ganze spectrum van *M. tuberculosis*-antigenen, maar de sensitiviteit van IGRA is reeds meerdere malen onderzocht en een meta-analyse toonde aan dat IGRA minstens even sensitief en waarschijnlijk sensitiever is dan de TST (15).

Om de toepasbaarheid van IGRA voor screening te testen is niet enkel de effectiviteit van IGRA van belang, maar ook het prijskaartje. Recentelijk gebeurde er een onderzoek met een kosten-batenanalyse. In deze studie werd rekening gehouden met de kostprijs van de onderzoeken en de eventueel bijkomende therapie. De resultaten toonden aan dat de TST enkel het meest kostenefficiënt is als er geen fout-positieve resultaten zouden zijn. Hoe hoger de fout-positieve resultaten, hoe groter het economische voordeel van IGRA. De meest kostenefficiënte methode bleek evenwel de combinatie te zijn: eerst een TST en indien die positief is, confirmatie met IGRA. Internationaal is het debat hierover nog volop bezig en verder onderzoek is nodig om de juiste conclusies te kunnen trekken (12).

Screening van binnenkomende asielzoekers in België

Asielzoekers zijn in België relatief gemakkelijk te berekenen, omdat elke persoon die asiel aanvraagt zich moet melden bij de Dienst Vreemdelingszaken (DVZ).

Sinds 1999 worden binnenkomende asielzoekers systematisch gescreend op long-tb (3). Dit gebeurt in de tuberculosedepistagecel van de DVZ, waar een thoraxfoto wordt genomen bij personen vanaf 5 jaar. Deze foto wordt binnen de 24 uur geïnterpreteerd door longartsen van de Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding (VRGT) of haar Franstalige zusterorganisatie, het „Fonds des Affections Respiratoires“ (FARES).

Bij kinderen jonger dan 5 jaar en zwangere vrouwen wordt een TST uitgevoerd om een LTBI op te sporen. Dit gebeurt bij de aankomst in het opvangcentrum.

Personen uit landen met een hoge tb-prevalentie blijken een significant hoger risico te lopen op actieve tb dan de autochtone bevolking, zelfs tot 10 jaar na hun

aankomst (13). Daarom worden in Vlaanderen asielzoekers gedurende het eerste jaar van hun verblijf gescreend met een periodiek, zesmaandelijks onderzoek. In Wallonië gaat dit periodieke onderzoek door tot 2 jaar na de aankomst. Hiervoor wordt dezelfde methode als voor de tb-opsporing van asielzoekers bij de aankomst gebruikt, namelijk een thoraxfoto.

Het eerste onderzoek naar tb bij asielzoekers in België dateert al van 1993 (16). Tijdens dat jaar werd actieve tb gediagnosticeerd bij 312/100.000 asielzoekers: dit waren er 84.

Ook in de periode van 1999 tot 2003 werden de resultaten van tb-screening uitgebreid onderzocht (3). Uit dit onderzoek blijkt dat de dekkingsgraad van de tuberculoseopsporing bij asielzoekers in de opeenvolgende jaren stelselmatig steeg tot een bijna-optimale waarde van 95,5% in 2003.

Voor 2009 kon geen globale dekkingsgraad worden berekend, want door een sterke stijging van het aantal asielzoekers en een personeelstekort op de tuberculosedepistagecel zijn er problemen geweest met het verzamelen van de cijfers (http://www.vrgt.be/over_vrgt/opdracht/tuberculosebestrijding).

Van 1999 tot 2003 had 2,5% van de asielzoekers een afwijkende longfoto, waarvoor verder onderzoek nodig was (categorie I, II, III, VI of X). Sommige foto's waren onbruikbaar (categorie X). Actieve tb werd bevestigd bij 59,4% van de personen met een categorie I-longbeeld en gediagnosticeerd bij 26,1 en 6,8% van de personen met een longbeeld van categorie II en III. Bij 37,1% van de personen met een afwijkend longbeeld ging het om letsels van een doorgemaakte tb.

De detectiegraad van tb bedroeg in de periode van 1999 tot 2003 gemiddeld 318/100.000 en deze waarde is vergelijkbaar met de waarde van het eerste onderzoek in 1993 (312/100.000). Dit is 30-35 keer hoger dan de incidentie in de algemene bevolking van dit land in 2003, namelijk 10,9/100.000 en significant hoger dan de grenswaarde van 50-100/100.000, waarboven actieve tb-opsporing aangewezen is (17).

Voorlopige cijfers van 2009 spreken over een detectiegraad van 170,6/100.000 personen. In vergelijking met vorige jaren zou de detectiegraad van de systematische screening bij asielzoekers in 2009 sterk afgenomen zijn. Definitieve conclusies hieromtrent kunnen nog niet worden getrokken.

Een groot probleem in 1993 bleek de opvolging van gescreende asielzoekers: 46% van de asielzoekers met een verdachte thoraxfoto verdween vóór verder onderzoek kon worden uitgevoerd (16). Waarschijnlijk had ongeveer een derde van deze groep effectief tb. Doordat asielzoekers in het gastland zich door taalbarrières en angst voor uitwijzing minder richten tot de gezondheidszorg, worden de diagnose en de behandeling van gezondheidsproblemen vaak uitgesteld. Asielzoekers vormen daarom een reëel risico om tb verder te verspreiden naar anderen, vooral omdat net zij vaak in gesloten gemeenschappen leven. Een nauwkeurige opvolging van een verdachte thoraxfoto is dus

oortuun. Sinds de invoering van de gestandaardiseerde opvolging van asielzoekers in 2002 daalde het percentage personen dat al vóór verder diagnostisch nazicht uit het oog verloren werd tot 16,8% in 2003. Recentelijk ontstonden er nieuwe problemen door de huidige overbezetting van het opvangnetwerk voor asielzoekers in België. Door een tekort aan opvangplaatsen in 2009 kon niet tijdig aan alle asielzoekers een verblijf worden toegewezen en duurde het soms weken voor asielzoekers met een afwijkende thoraxfoto konden worden gelokaliseerd en opgevolgd (http://www.vrgt.be/over_vrgt/opdracht/tuberculosebestridding).

De vroegtijdige uitwijzing van asielzoekers is een ander belangrijk probleem. In 2003 werd 21,2% van de bij binnenkomst gediagnosticeerde patiënten met tb uit het oog verloren vóór de behandeling beëindigd kon worden. Een moeilijke therapie-supervisie, vooral bij asielzoekers die niet in opvangcentra verblijven, is ook een reden voor therapie-ontrouw of -onderbreking (3).

In dit artikel werd gefocust op screening bij asielzoekers. Personen die het land binnenkomen via andere wegen zoals met een toeristenvisum of vluchtelingen die geen asiel aanvragen en illegalen, vallen evenwel door de mazen van het tuberculoseopsporingsnet voor asielzoekers. Toch is het waarschijnlijk dat deze mensen zelfs een groter risico op tb vertonen dan asielzoekers, vanwege hun precare levensomstandigheden. De grootste risicofactoren voor tb zijn immers armoede en slechte levensomstandigheden. Om de incidentie van tb in België verder te doen dalen, is het noodzakelijk dat men alle risicogroepen tracht te bereiken (<http://www.ecdc.europa.eu>).

TB- en LTBI-screening in Europa

Wanneer verschillende landen in Europa met elkaar worden vergeleken, vallen er grote verschillen in tb-screening op (16, 17, 18).

Niet alle Europese landen hebben een screeningprogramma. Vooral de Centraal- en de Oost-Europese landen (behalve Tsjechië en Letland) hebben geen programma. Een verklaring voor deze geografische splitsing kan liggen in het feit dat de migratiepatronen naar Oost-Europa verschillen van deze naar West-Europa. Dit betekent dat de mensen die naar het Oosten gaan een relatief lager risico op tb hebben dan deze die naar het Westen migreren. Een alternatieve verklaring kan zijn dat het aantal patiënten met tb in Centraal- en Oost-Europa hoger is dan in West-Europa, waardoor screening van de binnenkomende mensen een minder grote (politieke) prioriteit heeft.

Geen 2 landen hebben dezelfde klinische aanpak voor de screening en de diagnose van tb of een LTBI. De verschillen zitten op meerdere niveaus.

Ten eerste wordt de screening in alle landen anders georganiseerd. In sommige landen, zoals Zwitserland en Nederland, is ze verplicht. In andere landen, zoals

België, zijn er nationale richtlijnen en wordt ze systematisch uitgevoerd. In de overblijvende landen is ze vrijblijvend of wordt er niet gescreend.

Ten tweede zijn er verschillen in de aanpak. De meeste landen in Europa gebruiken een thoraxfoto als primaire screeningstechniek, en sporen zo voornamelijk actieve tb op, maar de leeftijdsrestricties zijn vaak anders. Ook het eventuele gebruik van de TST voor de diagnose van een LTBI verschilt. Soms maakt het systematisch zoeken naar een BCG-litteken deel uit van de screening.

Ten derde verschilt de aanpak na de screening. In sommige landen wordt bij de diagnose van een LTBI aan iedereen preventieve therapie met tuberculostatica gegeven, in andere landen enkel onder een bepaalde leeftijd. In enkele landen wordt ook het BCG-vaccin aanbevolen, bv. in Nederland en Zwitserland.

De laatste jaren waren er enkele studies die de resultaten van de verschillende screeningprogramma's in Europa hebben onderzocht en vergeleken (19, 20). Daaruit bleek dat het rendement van actieve screening bij migranten en asielzoekers relatief laag is, zeker vergeleken met andere methoden van actieve opsporing zoals contactonderzoek (1, 19). Het is belangrijk om deze screening eerder als een onderdeel van een globaal actieplan tegen tb te zien dan als een op zichzelf staand geheel.

Wanneer screening verplicht wordt, resulteert dit in een hogere dekkingsgraad en een hoger absoluut aantal opgespoorde patiënten, maar niet noodzakelijk in een hoger rendement. Als screening vrijblijvend is, zullen de mensen die zich ziek voelen, zich eerder aanbieden dan de mensen die geen symptomen hebben, met een hoger rendement tot gevolg (20). Er zijn te weinig gegevens en studies beschikbaar om conclusies te trekken over de screening naar een LTBI (20).

Besluit

De incidentie van tb in de westerse wereld neemt af sinds de 19e eeuw. De immigratie vanuit landen met een hoge tb-prevalentie vertraagt deze dalende trend. De screening van asielzoekers is een onderdeel van het actieplan om de doelstellingen van de „Stop TB strategy” te halen. Gratis en laagdrempelige screening, diagnostiek en behandeling voor de meest kwetsbare bevolkingsgroepen is immers een goed preventiemiddel. Het zorgt voor de snelle ontdekking en behandeling van besmettelijke patiënten.

Door een gebrek aan een consistente aanpak van screening kan het zijn dat er geen lessen getrokken worden uit de nationale screeningprogramma's en kunnen internationale evoluties in tb-epidemiologie minder goed worden opgevolgd. Waarschijnlijk reflecteren de verschillende richtlijnen en programma's de onzekerheid die nog steeds heerst over de kosteneffectiviteit van de verschillende mogelijkheden.

In België is een thoraxfoto de aangewezen strategie. Actieve tb geeft meestal afwijkingen op een thoraxfoto

en een thoraxfoto die suggestief is voor letsels van een vroeger doorgemaakt tb, is geassocieerd met een hoger risico op actieve tb. Deze diagnoses leveren dus een substantiële bijdrage tot de gezondheidszorg.

De TST lijkt echter een waardig alternatief doordat meer LTBI's worden vastgesteld en zo met therapie een evolutie naar een actieve tb kan worden vermeden. De sensitiviteits- en specificiteitsproblemen enerzijds en de grote belasting van de gezondheidszorg anderzijds maken echter dat TST geen ideale screeningmethode is.

Bij asielzoekers die afkomstig zijn uit landen met hoge tb-prevalentie én die een verhoogd risicoprofiel hebben voor een eventuele (re)activatie, kan het wel nuttig en kostenefficiënt zijn om te screenen met een TST en te behandelen bij een eventuele LTBI.

Er is nog geen consensus over de plaats van de recentelijk ontwikkelde IGRA's. De hogere sensitiviteit en specificiteit geven de indruk dat deze test een goede vervanger van de TST kan zijn, maar door de hogere kostprijs is er waarschijnlijk enkel plaats voor deze test als confirmatiemiddel na de TST, zodat minder mensen met een fout-positief resultaat zullen worden behandeld. Goed ontwikkelde langetermijnstudies zijn nodig om te besluiten of screening naar een LTBI met de TST en/of IGRA nuttig is.

De grote internationale verschillen in richtlijnen op het gebied van de organisatie van de screening, medische onderzoeken, de interpretatie van de TST, het gebruik van chemoprophylaxe en het BCG-vaccin kunnen het best vervangen worden door een uniform screeningsysteem.

Hoewel de dekkingsgraad van opsporing bij binnenkomst bijna optimaal is, heeft het actief opsporen van actieve tb enkel zin als dat gepaard gaat met een correcte en snel ingestelde therapie. De overheid zou er goed aan doen een regeling te treffen om de vroegtijdige uitwijzing van personen onder tb-behandeling te voorkomen. De onderbreking van de behandeling bij asielzoekers vormt immers niet alleen een risico voor de patiënt zelf, maar ook voor de algemene volksgezondheid.

Het openen van een aangepast hospitaal (sanatorium) voor de soms langdurige hospitalisaties van patiënten met tb en voor de opname van enkele onwillige patiënten is ook een optie die opnieuw kan worden overwogen.

Tot slot kan besloten worden dat het organiseren van een laagdrempelige en gratis screening, diagnostiek en behandeling voor asielzoekers, illegalen en immigranten essentieel is voor een goede bestrijding van tb.

Dankwoord

M. Busschots dankt oprecht dr. P. Van den Brande voor zijn enthousiasme als stageleider en de goede begeleiding en dr. W. Arrazola de Oñate van de Vlaamse vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding voor het kritisch nalezen en het aanbrengen van recent cijfermateriaal.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

Screening of tuberculosis and latent tuberculosis infection in asylum seekers

Countries with a low incidence of tuberculosis (TB) have faced the problem of asylum seekers from countries with a high TB prevalence. Asylum seekers are a group at risk for latent tuberculosis infection (LTBI) and TB. Therefore, all asylum seekers arriving in Belgium are screened for TB by a chest radiograph.

A tuberculin skin test (TST) or an interferon gamma release assay (IGRA) are diagnostic tests for LTBI. However, the financial and structural capacity of the healthcare system currently does not allow to perform these tests. The use and cost-efficiency of the different screening methods is still debatable and an international consensus is lacking concerning the best way to organise a national screening. Free and mandatory screening remains essential for an efficient TB control. Still, screening remains useless if not followed by an adequate follow-up and therapy for all TB patients, irrespective of their nationality or administrative status.

Literatuur

1. ONOZAKI I, RAVIGLIONE M. Stopping tuberculosis in the 21st century: goals and strategies. *Respirology* 2010; 15: 32-43.
2. BARNIOL J, NIEMANN S, LOUIS VR, et al. Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 197.
3. AERTS A, VANDE GUCHT V, VANSAND V, et al. Opsporing van longtuberculose bij asielzoekers in België, 1999-2003. *Tijdschr Geneesk* 2005; 61: 1023-1031.
4. SCHOCH OD, RIEDER P, TUELLER C, et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 80-86.
5. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (4 Pt 1): 1376-1395.
6. ARLAUD K, GORINCOUR G, BOUVENOT J, DUTAU H, DUBUS JC. Could CT scan avoid unnecessary flexible bronchoscopy in children with active pulmonary tuberculosis? A retrospective study. *Arch Dis Child* 2010; 95: 125-129.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated Guidelines for the Use of Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Tuberculosis. *Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 7-10.
8. VAN DEN BRANDE P. Revised guidelines for the diagnosis and control of tuberculosis: impact on management in the elderly. *Drugs Aging* 2005; 22: 663-686.
9. 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: 1192-1204.

10. PAI M, RILEY LW, COLFORD JM JR. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761-776.
11. MENZIES D, PAI M, CORNSTOCK G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007; 146: 340-354.
12. ZHAO X, MAZLAGIC D, FLYNN EA, HERNANDEZ H, ABBOTT CL. Is the QuantiFERON-TB Blood Assay a Good Replacement for the Tuberculin Skin Test in Tuberculosis Screening? A pilot study at Berkshire Medical Center. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 678-686.
13. SCHWARTZMAN K, MENZIES D. Tuberculosis screening of immigrants to low-prevalence countries. A cost-effectiveness analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (3 Pt 1): 780-789.
14. MENZIES D. Screening immigrants to Canada for tuberculosis: Chest radiography or tuberculin skin testing? *CMAJ* 2003; 169: 1035-1036.
15. PAI M, ZWERLING A, MENZIES D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-184.
16. VAN DEN BRANDE P, UYDEBROUCK M, VERMEIRE P, DEMEDTS M. Tuberculosis in asylum seekers in Belgium. VRGT (Flemish Lung and Tuberculosis Association). *Eur Respir J* 1997; 10: 610-614.
17. BROEKMANS JF, MIGLIORI GB, RIEDER HL, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNVC) Working Group. *Eur Respir J* 2002; 19: 765-775.
18. COKER RJ, BELL A, PITMAN R, HAYWARD A, WATSON J. Screening programmes for tuberculosis in new entrants across Europe. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1022-1026.
19. KLINKENBERG E, MANISSERO D, SEMENZA JC, VERVER S. Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations. *Eur Respir J* 2009; 34: 1180-1189.
20. ARSHAD S, BAVAN L, GAJARI K, PAGET SN, BAUSSANO I. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2010; 35: 1336-1345.