



DIAGNOSE EN MANAGEMENT VAN LATENTE TUBERCULOSE INFECTIES

TECHNISCHE FICHES VOOR GEZONDHEIDSWERKERS

COLOFON

Deze praktische gids is een vereenvoudigde versie van de Belgische richtlijnen, opgesteld door een wetenschappelijk comité van deskundigen onder coördinatie van de Belgian Lung and Tuberculosis Association (BELTA), tevens het Wetenschappelijk Comité van de Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding (VRGT).

De oorspronkelijke richtlijnen in het Engels en in het Nederlands zijn terug te vinden op de VRGT-website:

<https://tuberculose.vrgt.be/info-voor-professionelen/artsen-en-gezondheidswerkers/latente-tuberculose-infectie>

Auteurs

Dr. Maryse Wanlin, FARES/BELTA
Dr. Vinciane Sizaire, FARES/BELTA
Julie Renard, FARES
Martine Spitaels, FARES
Lilas Weber, FARES

Vertaald door

Dr. Wouter Arrazola de Oñate
Dr. Ine Vandenbussche
Françoise Driesens
Veronique Van Osselaer

Verantwoordelijke uitgever

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

BELTA/FARES/VRGT, 2020, Brussel, Belgium
Eendrachtstraat 56, 1050 Brussel
LTBI@fares.be (Frans)/LTBI@vrgt.be (Nederlands)

Lay-out

Nathalie da Costa Maya CDCS vzw

Cover

Shutterstock / blau ananas

Citeer als

BELTA / FARES / VRGT, Diagnose en Management van Latente Tuberculose Infecties (LTBI), Praktische Gids voor Gezondheidswerkers, 2020

TECHNISCHE FICHES

De fiches zijn een bundeling van essentiële informatie voor het screenen en opvolgen van Latente Tuberculose Infecties (LTBI). Ze zijn een praktisch instrument voor terreinwerkers in vaak voorkomende situaties. Aanvullende informatie is beschikbaar in de Belgische richtlijnen voor diagnose en management van Latente Tuberculose Infecties.

INHOUD

1. Wie en wanneer screenen?

Fiche 1A

Wie en wanneer screenen op LTBI?

Fiche 1B

Algoritme voor systematische screening op LTBI in PLHIV

2. Hoe screenen?

Fiche 2A

Welke test(s) kiezen om te screenen op LTBI?

Fiche 2BAlgoritme voor de keuze van de tests voor het opsporen van LTBI bij kinderen (\leq 15 jaar)

3. Hoe interpreteren?

Fiche 3A

Wat zijn de criteria voor het interpreteren van de THT bij volwassenen?

Fiche 3BWat zijn de criteria voor het interpreteren van de THT bij kinderen? (\leq 15 jaar)?**Fiche 3C**

Wat zijn de criteria voor het interpreteren van IGRA-tests?

4. Wie en hoe behandelen?

Fiche 4A

Follow-up van de LTBI-test in «één ronde»

Fiche 4B

Follow-up van de LTBI-test in «2 rondes»

Fiche 4C

Wat zijn de behandelingsregimes voor LTBI?

Fiche 4D

Algemene aanpak bij LTBI-behandeling

Fiche 4E

Wat zijn de bijwerkingen en medicamenteuze interacties bij LTBI-behandeling? Hoe deze beheersen?

Fiche 4F

Hoe omgaan met een onderbreking van de LTBI-behandeling?

WIE EN WANNEER SCREENEN OP LTBI?

- Volgens de WHO - «*Intention to screen is intention to treat*» - moet er enkel gescreend worden bij hoogrisicogroepen als de intentie aanwezig is om LTBI te behandelen na het vaststellen van een positieve test.
- Screening op LTBI moet doelgericht zijn en wordt aanbevolen wanneer er een verhoogd risico is op het ontwikkelen van TB, d.w.z. wanneer er:
 - kans is op een recente infectie
 - risicofactoren aanwezig zijn die de evolutie naar actieve TB bevorderen.
- Als screening op LTBI niet aangewezen is, moet als alternatief het uitsluiten van actieve TB worden overwogen.

| | Wie? | Wanneer? |
|----------------------------|--|--|
| Screening sterk aanbevolen | Contact met besmettelijke TB patiënt ^[1] (zie het ringprincipe op ommezijde) | <ul style="list-style-type: none"> • In twee rondes: tijdens en na de pre-allergische fase^[2] • In één ronde: na de pre-allergische fase |
| | PLHIV (People Living With HIV) met CD4+ < 200 cellen/mm ³ , < 2 jaar geleden aangekomen uit een hoge incidentiële land | <ul style="list-style-type: none"> • Niet behandeld met Anti-Retrovirale Therapie (cART): start cART en test LTBI na 6 maanden, tenzij recent contact met besmettelijke TB-patiënt (zie hierboven) • Behandeld met cART: test LTBI indien risicofactoren aanwezig zijn (zie Fiche 1B) |
| | Pathologie die een immunosuppressieve behandeling of interventie vereist | Vóór het starten van de immunosuppressieve therapie |
| Screening te overwegen | Professionelen met hoog risico op blootstelling aan tuberculose ^[3] | Systematische screening bij indiensttreding en vervolgens 1 of 2x/jaar afhankelijk van het risico van blootstelling ^[4] In geval van direct contact met een besmettelijke TB: <ul style="list-style-type: none"> • Indien screening 1x/jaar: voer een screening uit in 1 enkele ronde (na de pre-allergische fase) • Indien screening 2x/jaar: geen noodzaak om screening te organiseren |
| | Gevangenen ^[5] | <ul style="list-style-type: none"> • Als de RX thorax wordt uitgevoerd bij binnenkomst: THT na 3 maanden, vervolgens 1x/jaar herhalen als het resultaat negatief is • Indien RX thorax niet beschikbaar is bij binnenkomst: THT bij binnenkomst, vervolgens 1x/jaar herhalen als het resultaat negatief is |
| | Verzoekers om internationale bescherming ^[6] voor wie de RX thorax niet is aangewezen is (< 5 jaar, zwangere vrouwen, rolstoelgebruikers) | Bij binnenkomst in België |
| | Fibrotische letsels / Silicose | Op het moment van de RX diagnose na individuele evaluatie |
| | Reizigers en expats in functie van blootstellingsrisico (zie de criteria op ommezijde) | Vóór vertrek en 2-3 maanden na terugkeer |

1 Pulmonale TB of bovenste luchtwegen TB worden als besmettelijk beschouwd.

2 De pre-allergische fase duurt 2-12 weken (mediaan 6-8 weken) na besmetting.

3 De Aanbevelingen betreffende de preventie van tuberculose in zorginstellingen, gepubliceerd door de Hoge Gezondheidsraad, zijn beschikbaar op <https://tuberculose.vrgt.be/index.php/informatiebank>

4 Follow-up van de professional na een + test: 1/ + Test bij indiensttreding -> basis RX thorax en vervolgens jaarlijkse follow-up op basis van symptomen; 2/ Na conversie -> RX thorax 1x/jaar gedurende 2 jaar, daarna jaarlijkse opvolging met monitoring van symptomen.

5 De richtlijnen tuberculosebeleid in de gevangnissen in België zijn beschikbaar op <https://tuberculose.vrgt.be/index.php/informatiebank>

6 De strategie voor de preventie van TB bij verzoekers om internationale bescherming (voorheen asielzoekers) is beschikbaar op <https://tuberculose.vrgt.be/index.php/informatiebank>

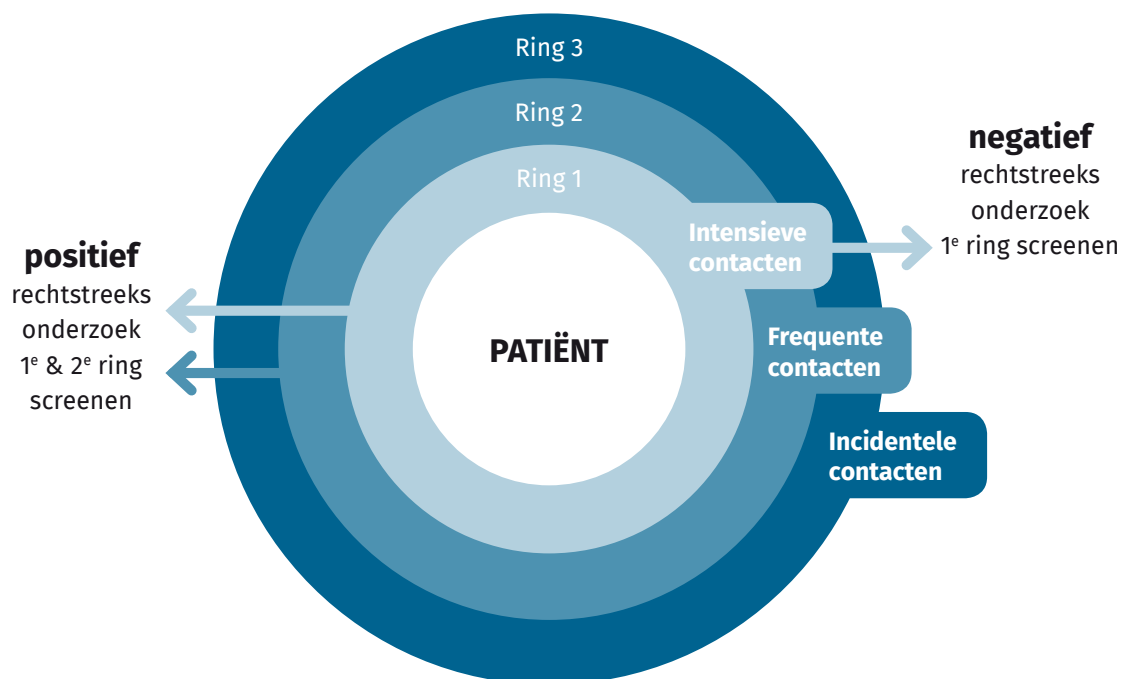
Ringprincipe

Het doel van deze methode is om te bepalen wie er gescreend moet worden na contact met een besmettelijke TB-patiënt:

- als het rechtstreeks microscopisch sputum onderzoek positief is (RMO+), test dan de eerste en tweede ring;
- als het rechtstreeks microscopisch sputum onderzoek negatief is (RMO-), test dan alleen de eerste ring.

De ene ring uitbreiden met de volgende ring moet worden overwogen als er tijdens de 1e screening LTBI of TB wordt ontdekt, zeker als er virages zijn.

Kinderen < 5 jaar en PLHIV moeten steeds worden gescreend, ongeacht tot welke ring ze behoren.



Blootstellingsrisico inschatten voor reizigers of expats

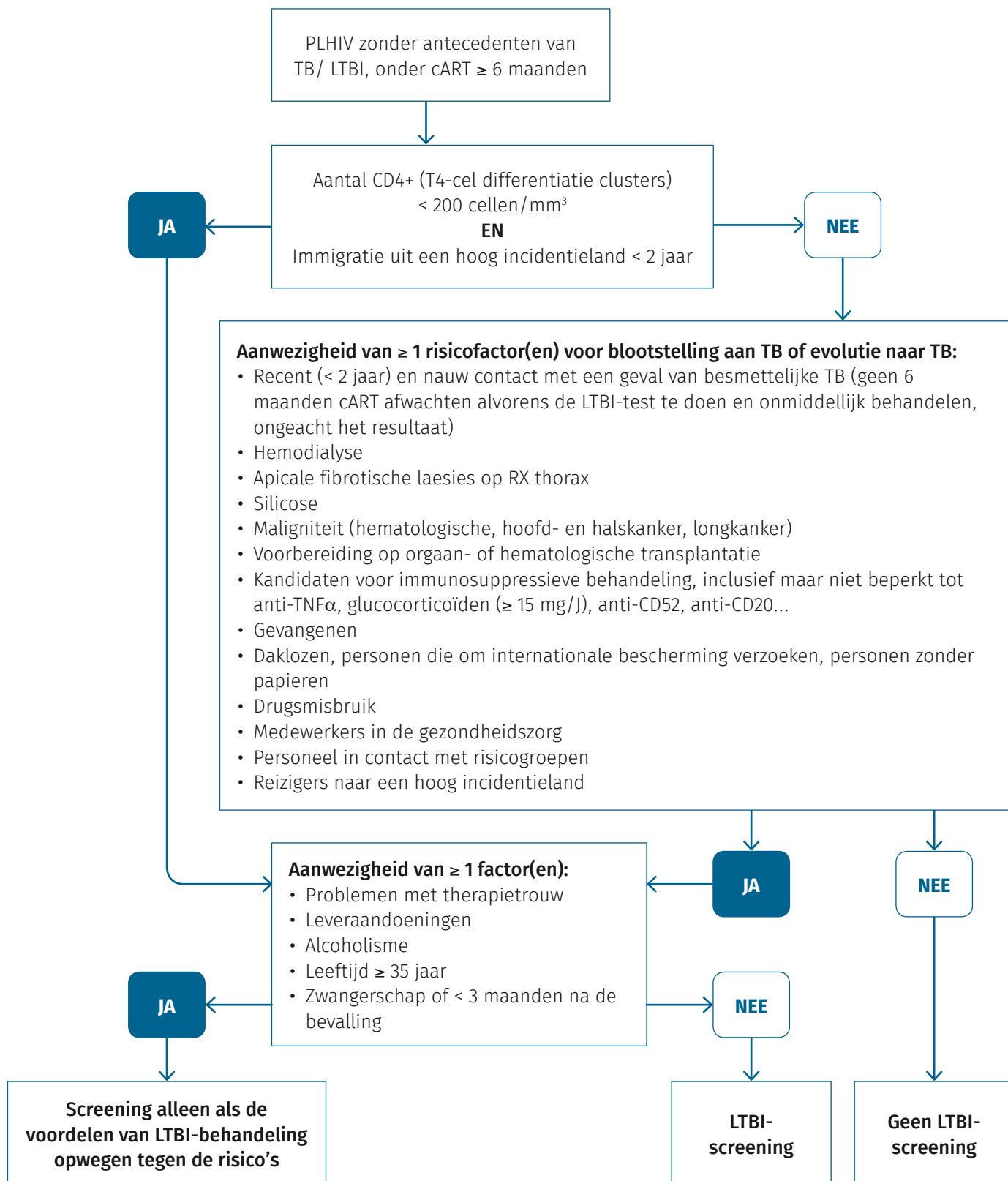
Het belang van screening is afhankelijk van de duur, het type reis of werk, en de incidentie van TB in het land / de landen van bestemming^[7]. De volgende criteria kunnen worden toegepast:

- ≥ 1 maand in een context die het blootstellingsrisico verhoogt, met name door veelvuldig contact met risicogroepen zoals patiënten, gevangenen, daklozen of vluchtelingen.
- ≥ 3 maanden in een regio met een TB-incidentie $> 400/100.000$ inwoners.
- ≥ 6 maanden in een regio met een TB-incidentie tussen 200 en 399/100.000 inwoners.
- ≥ 12 maanden in een regio met een TB-incidentie tussen 100 en 199/100.000 inwoners.

Een groep die in het bijzonder in aanmerking komt, zijn jonge kinderen die in België geboren zijn en om familiale redenen regelmatig op reis zijn in endemische landen, ongeacht de duur van hun verblijf.

⁷ https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2018_annex4.pdf?ua=1

ALGORITME VOOR SYSTEMATISCHE SCREENING OP LTBI IN PLHIV



WELKE TEST(S) KIEZEN OM TE SCREENEN OP LTBI?

Zodra de beslissing om te screenen is genomen, moet een keuze worden gemaakt voor de te gebruiken test(s): tuberculinehuidtest (THT) of Interferon Gamma Release Assay (IGRA), of THT en IGRA opeenvolgend (2-step) of gelijktijdig om de sensitiviteit of specificiteit te verhogen, afhankelijk van de context. De IGRA moet binnen 72 uur na de plaatsing van de THT worden uitgevoerd. Als dit tijdsbestek is overschreden, is het aangewezen om 3 maanden te wachten om de IGRA af te nemen^[1].

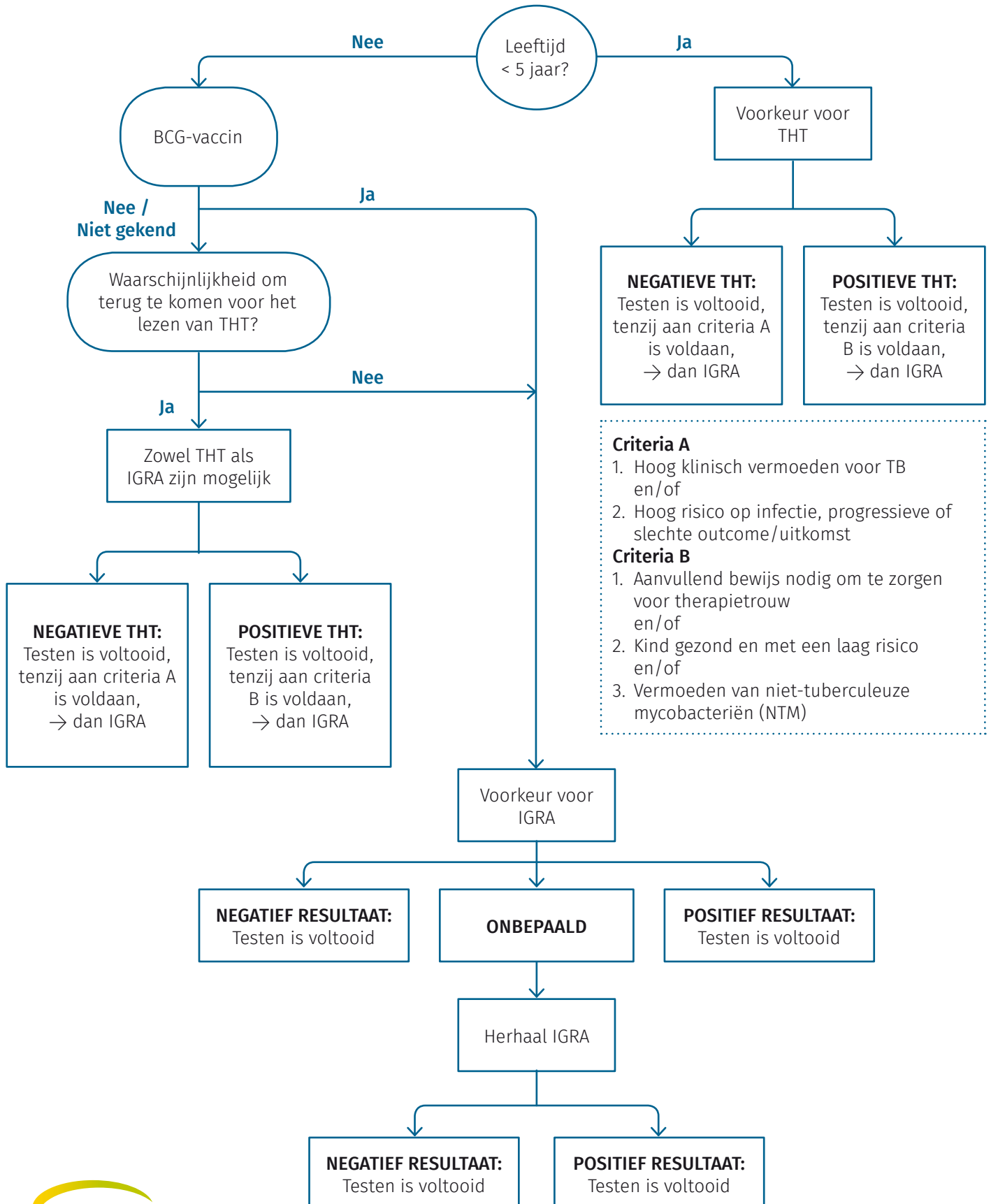
| Situatie | THT | IGRA | THT en IGRA |
|---|--|---|--|
| Screening van contacten | Ja | Ja | |
| Kinderen < 5 jaar | Ja, bij voorkeur | Nee, zeker indien < 2 jaar ^[2] | 2-step: ↗ sensitiviteit of specificiteit (Fiche 2B) |
| Kinderen ≥ 5 jaar | Ja | Ja | 2-step: ↗ sensitiviteit of specificiteit (Fiche 2B) |
| Zwangere vrouwen | Ja | Ja | |
| Personen ≥ 65 jaar | Ja ^[3] | Nee ^[4] | |
| PLHIV | (Ja)* | (Ja)* | 2-step: ↗ sensitiviteit → als THT-: doe IGRA of 2 tests gelijktijdig |
| Immunodepressie andere | (Ja)* | (Ja)* | 2-step: ↗ sensitiviteit → als THT-: doe IGRA of 2 tests gelijktijdig |
| Screening van een risicogroep | Ja | Ja (tenzij serieel testen) | |
| Seriële tests bij continue blootstelling aan Koch bacil | Ja ^[5] | Niet aanbevolen ^[6] | |
| BCG | Ja - volwassenen: nuancering van het resultaat als BCG toegediend is na de leeftijd van een jaar, herhaald werd of recent is (< 12 maanden) - kinderen: geen rekening houden met BCG | Ja, bij voorkeur tenzij bij kinderen < 5 jaar | 2-step: ↗ specificiteit → als THT+: doe IGRA of 2 tests gelijktijdig |
| Fibrotische laesies / silicose | Ja | Ja | |
| Reizigers / Expats | Ja | Ja | 2-step: ↗ specificiteit → als THT+: doe IGRA of 2 tests gelijktijdig |

* lage test sensitiviteit

De keuze van de test (THT versus IGRA) kan ook afhangen van andere structurele en operationele elementen zoals de kosten van de tests, de voorwaarden voor de bloedafname en het vervoer van de tubes, of de beschikbaarheid van materiaal voor beide tests.

- 1 Om een vals positief IGRA-resultaat te vermijden.
- 2 Doeltreffendheid niet duidelijk aangetoond.
- 3 Het booster-effect komt vaak voor bij ouderen. Herhaal de THT 2 weken na een eerste negatieve THT.
- 4 Doeltreffendheid niet duidelijk aangetoond.
- 5 Herhaal idealiter de 1e THT in de reeks na 2 weken om een booster effect uit te sluiten.
- 6 Interpretatie is moeilijk wegens veelvuldige conversies/reversies.

ALGORITME VOOR DE KEUZE VAN DE TESTS VOOR HET OPSPOREN VAN LTBI BIJ KINDEREN (≤ 15 JAAR)



WAT ZIJN DE CRITERIA VOOR HET INTERPRETEREN VAN DE THT BIJ VOLWASSENEN?

| ALGEMENE CRITERIA VOOR DE THT-INTERPRETATIE BIJ VOLWASSENEN | | |
|---|---------------|--|
| Diameter induratie | Interpretatie | |
| < 5 mm | Negatief | |
| ≥ 5 mm | Positief | <ul style="list-style-type: none"> HIV-geïnfecteerde personen (onafhankelijk van CD4+ telling en anti-retrovirale therapiestatus) Ernstige immunodepressie, zoals bij solide orgaantransplantatie ontvangers, nierfalen in het eindstadium met of zonder dialyse, immunosuppressieve behandelingen (bijvoorbeeld anti-TNF-α behandeling) |
| 5-9 mm | Twijfelachtig | <ul style="list-style-type: none"> Personen die recent contact hadden met een besmettelijke TB-patiënt Personen ouder dan 65 jaar |
| ≥ 10 mm | Positief | <ul style="list-style-type: none"> Directe blootstelling aan een besmettelijke TB-patiënt Personen die een verhoogd risico lopen actieve TB te ontwikkelen Personen die behoren tot een hoge risicogroep voor TB |
| 10-14 mm | Twijfelachtig | <ul style="list-style-type: none"> Wanneer de persoon geen van de risicofactoren vertoont Personen die gevaccineerd zijn met BCG in de afgelopen 12 maanden Personen die herhaaldelijk een BCG-vaccinatie hebben gekregen Personen gevaccineerd met BCG vanaf een leeftijd van 1 jaar |
| ≥ 15 mm | Positief | |

Opmerkingen:

- De interpretatie van de THT maakt gebruik van verschillende drempelwaarden van positiviteit, afhankelijk van de situaties en de relevantie om sensitiever of specifieker te zijn.
- Het belangrijkste doel van seriële tests (regelmatige screening van professionals en andere risicogroepen) of contactopsporing in twee rondes (zie **Fiche 3B**), is het detecteren van een **conversie** (virage/omslag), d.w.z. de verandering in minder dan 2 jaar van een negatieve naar een positieve test met een toename van ≥ 10 mm induratie.
- Conversie is een teken van een recente infectie en is een indicator voor een verhoogd risico op evolutie naar actieve TB.
- De omslag moet worden gedifferentieerd van het **booster-effect** (verandering van een - test naar een + test met een verhoging van induratie van ten minste 6 mm), vooral wanneer de tweede THT wordt uitgevoerd 1-5 weken na de eerste. Het is het resultaat van de stimulatie van de verzwakte cel-gemedieerde immuunrespons (de test is aanvankelijk vals negatief). De kans op dit effect neemt toe met de leeftijd.
- **Reversie** daarentegen is de verschuiving van een positieve THT naar een negatieve THT. Elke reactie van de THT kan geleidelijk aan vervagen in de loop van de tijd, maar als de reactie in eerste instantie vals positief was, kan deze afname sneller gaan.
- Het THT-resultaat kan **vals negatief** zijn in geval van technische of medische problemen (*zie tabel op ommezijde*).
- BCG-vaccinatie (recent, herhaald of uitgevoerd na de leeftijd van een jaar) is de belangrijkste oorzaak van **vals positieve** resultaten. NTM zijn niet erg actief in ons land. Zoals bij elke test kunnen technische problemen of registratiefouten ook aan de grondslag liggen van vals positieve resultaten.

| OORZAKEN VAN VALSE NEGATIEVE THT-RESULTATEN | |
|--|---|
| Technisch (corrigeerbaar) | |
| Tuberculinemateriaal | <ul style="list-style-type: none"> • Verkeerde opslag (blootstelling aan licht gedurende meer dan 24 uur boven 8°C) • Contaminatie, onjuiste verdunning of chemische denaturatie |
| Administratie | <ul style="list-style-type: none"> • Injectie van te weinig tuberculine of te diep (zou intradermaal moeten zijn) • THT binnen 2-12 weken na blootstelling aan TB (ante-allergische fase) |
| Lezing | <ul style="list-style-type: none"> • Onervaren of bevooroordeelde lezer • Fout bij registratie |
| Biologisch (niet corrigeerbaar) | |
| Infecties | <ul style="list-style-type: none"> • Actieve TB (vooral geavanceerde, zoals levensbedreigende meningitis of gedissemineerde TB bij kinderen) • Andere bacteriële infecties (typhoid fever, tyfus, brucellose, lepra, kinkhoest) • HIV-infectie (voornamelijk wanneer CD4+ telling < 200 cellen/mm³) • Andere terugkerende of recente virale infecties (influenza, mazelen, bof, varicella) • Schimmelinfecties (Zuid-Amerikaanse blastomycose) |
| Recente vaccinatie (met een levend virus)^[1] | <ul style="list-style-type: none"> • Mazelen, bof, rodehond, polio, varicella, gele koorts en levend verzwakte griep (het geïnactiveerde griepvaccin dat vaak gebruikt wordt in België heeft geen invloed op het resultaat van de THT). → Bij vaccinatie moet men minstens 6 weken wachten vooraleer een THT te laten plaatsen |
| Immunosuppressiva | <ul style="list-style-type: none"> • Hoge dosis corticosteroiden, TNFα-remmers, anti-CD52, anti-CD20 en andere soortgelijke medicatie |
| Metabole ziekten | <ul style="list-style-type: none"> • Ongecontroleerde diabetes, chronisch nierfalen, ernstige ondervoeding, stress (chirurgie, brandwonden) |
| Ziekten van lymfoïde organen | <ul style="list-style-type: none"> • Lymfoom, chronische lymfatische leukemie, sarcoïdose |
| Leeftijd | <ul style="list-style-type: none"> • Kinderen < 6 maanden; ouderen (\geq 65 jaar) |

1 Wacht na de inenting minstens 6 weken alvorens een THT uit te voeren.

WAT ZIJN DE CRITERIA VOOR HET INTERPRETEREN VAN DE THT BIJ KINDEREN? (≤ 15 JAAR)?

| ALGEMENE CRITERIA VOOR DE THT-INTERPRETATIE BIJ KINDEREN | | |
|--|---------------|--|
| Diameter induratie | Interpretatie | |
| < 5 mm | Negatief | |
| ≥ 5 mm | Positief | <ul style="list-style-type: none"> • Kinderen die recent contact hadden met een besmettelijke TB-patiënt • Kinderen met immunodepressieve aandoeningen, waaronder HIV-infectie • Kinderen die immunosuppressieve therapie krijgen, inclusief anti-TNF-α behandeling of immunosuppressieve doses van corticosteroiden |
| ≥ 10 mm | Positief | <ul style="list-style-type: none"> • Kinderen jonger dan 5 jaar die geen van bovenstaande risico's vertonen • Kinderen met een hoog risico voor actieve TB: medische aandoeningen zoals de ziekte van Hodgkin, lymfoom, diabetes mellitus, chronisch nierfalen of ondervoeding. • Kinderen met een hoog risico op blootstelling aan actieve TB: <ul style="list-style-type: none"> – Geboren, of ouders geboren in een regio met een hoge prevalentie (> 100/100 000 inwoners) – Reizen naar regio's met een hoge prevalentie |
| ≥ 15 mm | Positief | |

Opmerkingen:

- De interpretatiecriteria van de THT werden aangepast voor kinderen. **De categorie 'twijfelachtig' werd geschrapt** om een maximale sensitiviteit van de test na te streven en om bij kinderen zo voorzichtig mogelijk te zijn.
- Om in lijn te zijn met de internationale aanbevelingen werd bovendien besloten om de invulling 'BCG uitgevoerd en/of herhaald' te negeren omdat dit een vals positief resultaat gaf.
- Het THT-resultaat kan **vals negatief** zijn en meer specifiek:
 - vóór de leeftijd van 6 maanden;
 - tijdens het verloop van bepaalde bacteriële (vooral kinkhoest) en virale infecties (mazelen, bof, waterpokken en HIV);
 - tijdens de 6 weken na de vaccinatie met een levend verzwakt virus (mazelen, rubella, bof, polio, waterpokken, gele koorts);
 - tijdens de ante-allergische fase;
 - in geval van ernstige TB (meningitis, gedissemineerde tuberculose);
 - als de TB-injectie niet correct werd uitgevoerd, vooral bij de kleinste kinderen.
- Het wordt aanbevolen om de screening bij kinderen met koorts of bij kinderen die een van de bovengenoemde vaccins hebben gekregen uit te stellen (ten minste 6 weken).
- De definitie van een conversie (virage) is identiek aan die van volwassenen, maar in tegenstelling tot hen kan het, zelfs bij afwezigheid van eerdere tests, a priori worden gedefinieerd als een recente infectie, zeker bij kinderen onder de 5 jaar. Hoe jonger het kind hoe meer dit geldt.

WAT ZIJN DE CRITERIA VOOR HET INTERPRETEREN VAN IGRA-TESTS?

Hoewel bedrijven een drempelwaarde bepalen voor een positieve IGRA, zijn resultaten die dicht bij deze waarde liggen vaak onderhevig aan schommelingen in de tijd en moeten ze daarom als 'borderline' worden beschouwd; bij de interpretatie moet hier rekening mee gehouden worden.

| INTERPRETATIE VAN QFT®-PLUS TEST | | | | | |
|----------------------------------|---|---------------------|---------|---------------------|----------|
| | Waarde geobserveerd in tubes TB1 of TB2 | | | | |
| | < 0.2 | 0.2 - 0.35 | 0.35 | 0.35 - 0.7 | > 0.7 |
| Interpretatie | Negatief | Borderline negatief | Cut-off | Borderline positief | Positief |

| INTERPRETATIE VAN T-SPOT®.TB TEST | | | |
|---|-------------------|---|---------------|
| Panel A minus Nil | Panel B minus Nil | | Interpretatie |
| Eén of beide hebben ≥ 8 spots | | → | Positief |
| Hoogste score op een van beide is 5, 6 of 7 spots | | → | Borderline |
| Beide hebben samen ≤ 4 spots | | → | Negatief |

Opmerkingen:

- Een onbepaald of ongeldig testresultaat betekent dat de controletests in het laboratorium niet sluitend waren. De IGRA-test kan daarom niet als geldig worden geïnterpreteerd.
- Een borderline resultaat vereist dat de clinicus het in zijn context interpreteert, aangezien het een zone is waarin veranderingen in resultaten geleidelijk aan vaker voorkomen.
- IGRA-tests zijn **specifieker** bij mensen die een BCG-vaccinatie hebben gehad of bij mensen die met NTM (Niet-tuberculeuze Mycobacteriën) zijn geïnfecteerd.
- Afgezien van slechte omstandigheden bij transport en opslag van de stalen, zijn de oorzaken van **fout-negatieve** resultaten vergelijkbaar met die van de THT.
- De **ante-allergische fase** bij IGRA is dezelfde als bij THT d.w.z. 2-12 weken (mediaan 6-8 weken) na het laatste contact met een besmettelijke TB.
- We spreken niet over een conversie (virage) bij IGRA-tests, maar de verandering van een negatieve naar een positieve test binnen een periode ≤ 2 jaar is waarschijnlijk een teken van een recente infectie. Bij een screening waarbij de 2 tests (THT en IGRA) worden gecombineerd, moet de IGRA-test gelijktijdig met de THT of binnen 72 uur na de THT worden uitgevoerd om een **boostereffect** te voorkomen. Als de termijn van 72 uur overschreden wordt, is het aanbevolen om 3 maanden te wachten voor de IGRA-test.
- **IGRA-tests worden niet aanbevolen voor seriële testing vanwege de hoge frequentie van conversies/reversies van de resultaten in de loop van de tijd.**

FOLLOW-UP VAN DE LTBI-TEST IN «ÉÉN RONDE»

In het kader van systematische screening, of na contact met een besmettelijke TB als de ante-allergische fase^[1] voorbij is, wordt de screening in «één ronde» georganiseerd. In het kader van profylactische screening moet, wanneer de eerste test wordt uitgevoerd tijdens de ante-allergische fase, een tweede ronde worden georganiseerd (zie **Fiche 4B** voor dit specifieke geval).

Vooraleer een LTBI-behandeling te starten, moet actieve TB steeds worden uitgesloten via anamnese, klinisch onderzoek en RX thorax.

1. Wanneer slechts één test is uitgevoerd (THT of IGRA)

| Resultaat van THT of IGRA | Opvolging |
|--|--|
| Negatief resultaat | Einde van de onderzoeken, behalve voor PLHIV die in contact zijn geweest met een besmettelijke TB → Start de LTBI-behandeling |
| Positief resultaat | Sluit actieve TB uit en overweeg vervolgens de LTBI-behandeling |
| Twijfelachtig THT resultaat | Doe een IGRA binnen 72 uur na de THT of 3 maanden later of herhaal de THT 2 maanden later → Als de test twijfelachtig blijft, verwijs door naar een specialist |
| Indien IGRA ongeldig/ onbepaald of borderline | Herbegin de test → Als het laboratorium een ongeldige/onbepaalde test herbevestigt, sluit dan anergie (lymfocytenbelasting) uit → Als de interpretatie van de test borderline blijft, verwijs door naar een specialist |

¹ 2-12 weken (mediaan 6-8 weken) na het laatste contact met de besmettelijke persoon.

2. Wanneer de 2 tests zijn uitgevoerd (THT en IGRA)

Wanneer de THT en IGRA opeenvolgend (2-step) of gelijktijdig worden uitgevoerd, zijn tegenstrijdige resultaten mogelijk. In functie van de inschatting van het individuele risico op het ontwikkelen van tuberculose moet worden beslist welk resultaat zal doorwegen en of een preventieve behandeling moet worden overwogen.

| | RISICO OP HET ONTWIKKELEN VAN ACTIEVE TB EENS BESMET MET <i>M. TUBERCULOSIS</i> | | | | | | |
|--------------------------|---|---|---|---|-----------------------------|---|---|
| | Hoog | | | Laag | | | |
| | IGRA positief | IGRA negatief | IGRA borderline | IGRA positief | IGRA negatief | IGRA borderline | |
| | | | | Volwassenen | Kinderen | | |
| THT positief | Hoge waarschijnlijkheid LTBI* | | | Hoge waarschijnlijkheid LTBI* | LTBI-behandeling niet nodig | Overweeg NTM. Vraag advies van specialist | Herhaal IGRA of baseer interpretatie op basis van THT resultaat |
| THT twijfelachtig | Hoge waarschijnlijkheid LTBI* | Herhaal THT | Hoge waarschijnlijkheid LTBI* | Hoge waarschijnlijkheid LTBI* | LTBI-behandeling niet nodig | | Herhaal IGRA |
| THT negatief | Hoge waarschijnlijkheid LTBI* | LTBI niet nodig, behalve bij immuun-depressieve contacten | Herhaal IGRA of baseer interpretatie op resultaat van THT | Raadpleeg een specialist om LTBI-behandeling te overwegen | LTBI-behandeling niet nodig | | |

*Overweeg LTBI-behandeling

FOLLOW-UP VAN DE LTBI-TEST IN «2 RONDES»

- Screening in twee stappen wordt aanbevolen voor **profylactische screening** (contacten met besmettelijke TB) omdat het resultaat van de eerste test vals negatief kan zijn omwille van de ante-allergische fase (AFF). De eerste test wordt vaak snel na het opsporen van de indexpatiënt uitgevoerd wanneer de contacten nog in de AAF zitten, wat 2-12 weken duurt (mediaan 6-8 weken). Daarom wordt aanbevolen om een tweede test uit te voeren na deze fase (in de praktijk 8-12 weken na de eerste test).
- Deze screening in twee stappen maakt het mogelijk om een eventuele **conversie** op te sporen, d.w.z. een toename van de induratie ≥ 10 mm ten opzichte van de eerste test. Dit bevestigt een recente infectie en is een indicator voor een verhoogd risico op progressie naar actieve TB.
- **Vooraleer een LTBI-behandeling te starten, moet actieve TB steeds worden uitgesloten via anamnese, klinisch onderzoek en RX thorax.**

| | 1 ^e test | Opvolging en therapeutische beslissing | 2 ^e test | Opvolging en therapeutische beslissing |
|---|---------------------|---|--------------------------|---|
| Leeftijd ≥ 5 jaar, immunocompetent | - | Plan 2 ^e test | - | Einde van de onderzoeken |
| | | | + | Start LTBI-behandeling |
| Leeftijd < 5 jaar, immunocompetent | - | Start 'vensterprofylaxe' ^[1] en plan 2 ^e test | - | Stop 'vensterprofylaxe' |
| | | | + | Volledige LTBI-behandeling |
| Leeftijd < 5 jaar, immunodepressie door ziekte of behandeling | - | Start 'vensterprofylaxe' en plan 2 ^e test | + of - | Volledige LTBI-behandeling |
| | | | | |
| PLHIV | - | Start LTBI-behandeling | geen 2 ^e test | Volledige LTBI-behandeling Medische follow-up om ervoor te zorgen dat er intussen geen TB ontstaat |
| | | | | |
| | + | Start LTBI-behandeling | | |

Voor baby's die hun 1^e THT toegediend kregen, wachten tot ze 6 maanden oud zijn voor het uitvoeren van een 2^e test om een vals negatief resultaat te voorkomen.

1 Behandeling van LTBI tot bevestiging van de infectie door een 2e positieve test

WAT ZIJN DE BEHANDELINGSREGIMES VOOR LTBI?

1. LTBI-behandelingschema's

| Therapeutische schema's | Indicatie |
|--|--|
| 6 INH (INH 1x/dag gedurende 6 maand) | Standaard behandeling, aanbeveling in België |
| 3 RMP + INH (RMP en INH 1x/dag gedurende 3 maand) | Voor kinderen < 2 jaar |
| | Goed alternatief in geval van twijfelachtige therapietrouw, zeker bij kinderen |
| 4 RMP (RMP dagelijks gedurende 4 maand) | Indien er geweten is dat de indexpatiënt een INH-resistente tuberculose heeft |

2. Aanbevolen dosering

| Medicatie | Verpakking | Frequentie | Dosis | | Maximale dosis |
|--|-------------------------------------|------------|--|------------|----------------|
| | | | Kind | Volwassene | |
| Isoniazide Nicotibine® INH ^[1] | 30x300 mg tabletten | Dagelijks* | 10 mg/kg min: 7 mg/kg max: 15 mg/kg | 5 mg/kg | 300 mg |
| Rifampicine Rifadine® RMP | 100x150 mg 50x300 mg capsules | Dagelijks* | 15 mg/kg min: 10 mg/kg max: 20 mg/kg | 10 mg/kg | 600 mg |

* 's Ochtends, nuchter, in 1 keer in te nemen

1 Opstart van pyridoxine moet overwogen worden, zowel voor preventieve als curatieve doeleinden, afhankelijk van de context (zie [Fiche 4B](#))

3. Welk behandelingschema kiezen?

In België wordt enkel INH terugbetaald in het kader van de preventieve tuberculotherapie, het **6 INH behandelingschema is aanbevolen** als standaardschema. Echter, in de volgende gevallen is een ander schema gerechtvaardigd^[2]:

| Uitzonderingssituaties | Behandelingschema | Opmerkingen |
|--------------------------------------|--|---|
| Kind < 2 jaar | 3 RMP + INH | |
| Probleem van therapietrouw | 3 RMP +INH of 4 RMP | Kinderen van 2 tot 15 jaar en volwassenen. Overweeg DOT (Directly Observed Therapy). |
| Leverfunctiestoornissen | 4 RMP | RMP is minder hepatotoxisch dan INH. |
| INH-intolerantie | 4 RMP | |
| PLHIV | 6 INH | Indien INH-resistentie wordt aangetoond, gebruik RMP maar pas cART aan. |
| Fibrotische letsels | 6 INH | Controle RX te plannen 1-2 maanden na start behandeling: indien de letsels evolueren is verder onderzoek nodig. |
| Indepatiënt resistent aan INH | 4 RMP | |
| Indepatiënt heeft MDR-TB | Overweeg bitherapie FQ Fluoroquinolone + EMB Ethambutol (PTA) (Prothionamide) gedurende 6 maand in functie van het antibiogram van de index patiënt en het TB-risico (specialistisch advies aangewezen). Indien beslissing om niet te behandelen: radiologische en klinische opvolging a.d.h.v. een 1e RX thorax op het moment van de diagnose van LTBI, een 2e en 3e RX op 3 en 6 maand en 1 RX/6 maand gedurende 2 jaar. | |

² RMP voor preventieve therapie wordt terugbetaald door BELTA-TBnet: www.belta.be

ALGEMENE AANPAK BIJ LTBI-BEHANDELING

1. Voor de opstart van het behandelingschema

1. Verifieer of de testresultaten geldig zijn; indien nodig opnieuw testen of een alternatieve test uitvoeren.
2. Een pulmonale en/of extrapulmonale tuberculose uitsluiten aan de hand van RX thorax, anamnese, klinisch onderzoek en eventueel extra beeldvorming.
3. Indien de indexpatiënt gekend is: verifieer het resistentieprofiel voor INH en RMP.
4. Levertesten (transaminase + bilirubine) uitvoeren bij personen met een verhoogd risico op hepatotoxiciteit (**Fiche 4E**).
5. Schrijf pyridoxine (vitamine B6) voor bij personen met risico op neurotoxiciteit door INH behandeling (**Fiche 4E**).
6. Kijk na op mogelijke medicamenteuze interacties en pas het medicatieschema van de patiënt aan indien nodig (**Fiche 4E**).
7. Evalueer het risico op problematische therapietrouw en neem maatregelen indien nodig (DOT, korter behandelingschema (**Fiche 4C**)).
8. Kijk na of de behandelingskost wordt terugbetaald, RMP wordt voor preventieve doeleinden niet terugbetaald. Indien de patiënt een deel van de behandeling niet kan bekostigen, neem contact op met BELTA-TBnet (www.belta.be).
9. Bij jonge kinderen moet de indexpatiënt gekend zijn. Indien dit niet het geval is, neem contact op met Zorg en Gezondheid / VRGT (<https://tuberculose.vrgt.be>).
10. Informeer de patiënt goed over de verschillende aspecten van een LTBI-behandeling.

2. Tijdens de behandeling

1. Plan controle-afspraken: maandelijks of minstens 1 maand na start behandeling, om daarna de frequentie van de opvolging aan te passen aan de context.
2. Bewaak de therapietrouw en neem maatregelen indien het schema slecht wordt gevolgd (**Fiche 4F**). Indien meer opvolging nodig wordt geacht, neem contact op met de tuberculoseverpleegkundigen van VRGT.
3. Bewaak de leverfunctie maandelijks bij personen met verhoogde kans op hepatotoxiciteit. In geval van alarmtekens of afwijkingen bij transaminases en/of bilirubine, kan de strategie beschreven in **Fiche 4E** gevolgd worden.
4. Bewaak de tekens van perifere neuropathie bij de inname van INH, vooral bij risicopatiënten. Bij opkomst van deze symptomen, start pyridoxine in curatieve dosis (**Fiche 4E**).
5. Bewaak en beheer andere bijwerkingen en medicamenteuze interacties (**Fiche 4E**).
6. Wees waakzaam voor symptomen die kunnen wijzen op een actieve tuberculose: chronische hoest, koorts, vermagering, nachtzweeten en bij kinderen stagnatie gewicht, verminderde eetlust en verminderde activiteit. Bij twijfel, maak een RX thorax en/of plan een volgend onderzoek.

3. Het einde van de behandeling

1. Een RX thorax wordt enkel aangeraden in geval van symptomen die wijzen op een actieve tuberculose, ongeacht de LTBI-behandeling voltooid is of niet.
2. Bij een nieuwe blootstelling aan een besmettelijke persoon, is een THT niet meer aangeraden, maar wel een radiologische en klinische opvolging tot 2 jaar na het besmettelijke contact.
3. Bij werknemers die een periodieke screening moeten ondergaan, moet de geïnfecteerde persoon enkel een RX thorax krijgen wanneer zich een conversie voordoet. In dat geval moet de RX thorax onmiddellijk worden uitgevoerd, en daarna jaarlijks tot 2 jaar na de conversie.

WAT ZIJN DE BIJWERKINGEN EN MEDICAMENTEUZE INTERACTIES BIJ LTBI-BEHANDELING? HOE DEZE BEHEERSEN?

1. De belangrijkste bijwerkingen en interacties

| Molecule | Bijwerkingen | Interacties |
|-----------------------------|--|---|
| Isoniazide (Nicotibine®) | <ul style="list-style-type: none"> • Neurologisch: perifere polyneuropathie • Hepatisch: levertoxiciteit (fulminante hepatitis) is mogelijk • Cutaan: huidrupties, lupus syndroom • Psychose, depressie | <ul style="list-style-type: none"> • Verminderd metabolisme (en verhoogde concentratie in het bloed) van anticonvulsiva • Antacida verminderen de werking van INH |
| Rifampicine (Rifadine®) | <ul style="list-style-type: none"> • Cutaan: huidrupties, uitslag, jeuk, ernstige hypersensitiviteit (zeldzaam) • Digestie: gastro-intestinale problemen • Hepatisch: levertoxiciteit (ernstige hepatitis is erg zeldzaam) • Oranje verkleuring van urine, ontlasting en tranen | <ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd metabolisme (en verminderde concentratie in het bloed) van: <ul style="list-style-type: none"> – Anti-epileptica (fenytoïne) – Anticoagulantia (coumarines) – Methadon – Orale antidiabetica – Corticosteroiden – Digitoxine – Antiproteases – Orale contraceptiva (⚠ risico op zwangerschap) • Antacida verminderen de werking van RMP |

2. Surveillance en zorgverstrekking

| Bijwerkingen | Risicogroepen | Monitoring en behandeling |
|------------------------|---|--|
| Levertoxiciteit | <ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd \geq 35 jaar • Alcoholisme • IV-druggebruik • Chronische leverpathologie • Antecedenten van leverproblemen • Zwangerschap en 3 eerste maanden postpartum • HIV-infectie | <ul style="list-style-type: none"> • Leverwaarden (transaminases en bilirubine): bij start behandeling en maandelijks ter follow-up • Patiënt informeren over alarmtekens van hepatotoxiciteit • Alcohol vermijden • Bij abnormale levertesten (transaminases 3x gestegen bij aanwezigheid van symptomen of 5x gestegen bij afwezigheid van symptomen) → STOP LTBI-behandeling! en sluit andere oorzaken van hepatotoxiciteit uit • Na evaluatie van balans risico's/voordelen, herneem de behandeling indien waarden transaminases $<$ 2x dan normaal, bilirubine genormaliseerd en geen symptomen meer → mogelijk alternatief = RMP |
| Neurotoxiciteit | <ul style="list-style-type: none"> • Alcoholisme • Nierinsufficiëntie • Diabetes • Zwangerschap of borstvoeding • Zuigelingen • Adolescenten • Ondervoeding • PLHIV | <p>Pyridoxine (vitamine B6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volwassenen <ul style="list-style-type: none"> – 250 mg 1x/week als preventieve dosis – 250 mg 1x/dag als curatieve dosis • Kinderen: 2 mg/kg/dag zowel als preventieve en curatieve dosis |
| Bijwerkingen | INH | <ul style="list-style-type: none"> • Verminder de dosis van anticonvulsiva |
| | RMP | <ul style="list-style-type: none"> • Verhoog de dosis van: <ul style="list-style-type: none"> – Anti-epileptica (fenytoïne) – Anticoagulantia (coumarines) – Methadon – Orale antidiabetica – Corticosteroiden – Digitoxine • Orale contraceptiva: een pil in hogere dosis of andere alternatieven • Bij antiprotease-inname: behoud RMP en pas cART aan • Waarschuw voor oranje verkleuring, zeker wanneer de patiënt contactlenzen gebruikt |
| | INH en/of RMP | <ul style="list-style-type: none"> • Geef antacida (minstens 2 uur) voor inname van tuberculostatica |

HOE OMGAAN MET EEN ONDERBREKING VAN DE LTBI-BEHANDELING?

- De beslissing om de behandeling verder te zetten of opnieuw op te starten hangt af van de immuniteit van de patiënt, van het moment en de duur van de onderbreking en van het aantal dosissen dat niet werd ingenomen.
- De drempel is vastgesteld op 1/3 van de geplande dosissen voor de eerste behandeling (bv. 6 maanden INH → 2 maanden).
- **Verderzetten van het behandelingschema:** het oorspronkelijke behandelingschema heropstarten om aan het voorziene aantal dosissen te geraken.
- **Herstarten met een nieuw behandelingschema:** een nieuw behandelingschema starten, van dezelfde duur zoals oorspronkelijk voorzien.
- Na 3 pogingen zonder succes is het gerechtvaardigd te staken met de therapie.
- In geval van twijfel, neem contact op met een specialist.

Criteria voor de keuze tussen een verderzetting van het schema of herstart met een nieuw schema

| | | Aantal dosissen niet genomen | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--|-----------------------|--------------|
| | | < 1/3 | | > 1/3 | |
| HIV of andere immunodepressie | | Herstart | | Herstart | |
| Moment van onderbreking* | Tijdens de eerste 3 maanden | Verderzetten | | Herstart | |
| | Na de eerste 3 maanden | Verderzetten | | Duur van onderbreking | |
| | | | | < 6 maand | Verderzetten |
| | | | | > 6 maand | Herstart |

*een continue onderbreking of verschillende intermitterende onderbrekingen

Voorbeelden voor een persoon zonder immunodepressie:

- Indien een 6 INH behandelingschema voor 5 weken onderbroken wordt na de tweede maand van behandeling, kan de patiënt het oorspronkelijke behandelingschema verderzetten door de 4 resterende maanden het schema correct in te nemen.
- Indien een 3 INH+RMP behandelingschema voor 5 weken onderbroken wordt na de tweede maand van behandeling, moet een nieuw behandelingschema opgestart worden omdat de verloren dosissen meer dan 1/3 van de volledige behandeling bedragen.