



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

---

## **Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie**

# Inhoudsopgave

Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Tbc-screening immuunsuppressieva	3
Risico-inventarisatie op latente tuberculose-infectie bij volwassenen	5
Diagnostische testen voor latente tuberculose-infectie	12
Screening op latente tuberculose-infectie bij kinderen	25
Behandeling van latente tuberculose-infectie (LTBI)	30
Organisatie van zorg bij Tuberculosescreening immuunsuppressieva	32

## Startpagina - Tbc-screening immuunsuppressieva

### Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn gaat over patiënten bij wie wordt overwogen immuunsuppressieve medicatie voor te schrijven. Het beschrijft het screeningsbeleid bij immuunsuppressieve medicatie waarvan is aangetoond, of waarvan op grond van het werkingsmechanisme aannemelijk lijkt dat het het risico op (reactivatie van latente) tuberculose verhoogt. Reactivatie van een latente tuberculose-infectie (LTBI) door dit soort medicatie kan leiden tot ernstige (gedissemineerde) en levensbedreigende vormen van actieve tuberculose. Dit kan voorkomen worden door profylactische behandeling van LTBI.

De werkgroep is van mening dat voor iedere patiënt die genoemde immuunsuppressieve medicatie gaat krijgen, een risicoprofiel voor tuberculose en LTBI moet worden opgesteld.

- De inleiding (aanverwant product) beschrijft de probleemstelling, de aanleiding en afbakening van de richtlijn.
- De module Risico-inventarisatie op latente tuberculose-infectie bij volwassenen beschrijft waar de eerste risico-inventarisatie uit bestaat. Er wordt aanbevolen om hierbij gebruik te maken van door de werkgroep ontwikkelde, maar niet gevalideerde, vragenlijsten.
- In de module Diagnostische testen voor latente tuberculose-infectie wordt de diagnostiek, indien geïndiceerd, uitgelegd.
- De module Screening bij kinderen beschrijft het screeningsbeleid bij kinderen die immuunsuppressieve medicatie gaan krijgen. Dit beleid kijkt iets af van dat van volwassenen
- De module Behandeling van LTBI vat de belangrijkste behandel-aanbevelingen samen.
- In de module Organisatie van zorg worden de randvoorwaarden genoemd voor een goede uitvoer van de aanbevelingen.

### Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij gebruik van immuunsuppressieve medicatie zoals in deze inleiding staat gedefinieerd. Dit zijn onder meer: longartsen, reumatologen, dermatologen, internist-infectiologen, artsen maatschappij en gezondheid (tuberculoseartsen), artsen-microbioloog, maag-darm-lever-artsen, kinderartsen en oogartsen.

### Voor patiënten

Uw arts kan u afweerremmende medicijnen (immuunsuppressiva) voorschrijven om te proberen uw ziekte onder controle te krijgen. Omdat deze afweerremmende medicijnen de werking van uw weerstand verminderen, bent u veel vatbaarder voor infecties. Ook slapende of sluimerende infecties waar u normaal niks van merkt, kunnen actief worden. Een goed voorbeeld van zo'n slapende infectie is tuberculose. Daarom is het belangrijk dat u met uw arts nagaat of u kans heeft dat u een slapende tuberculose-infectie heeft. In de Aanverwante producten vindt u uitgebreide patiënteninformatie. Ook is er informatie te vinden op onder andere de website van de patiëntenvereniging Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland ([www.ccuvn.nl](http://www.ccuvn.nl)).

### Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) heeft het initiatief genomen

voor deze richtlijn. Een multidisciplinaire werkgroep heeft de modules opgesteld. In de werkgroep zaten vertegenwoordigers vanuit de longgeneeskunde, interne geneeskunde, reumatologie, medisch microbiologie, kindergeneeskunde, artsen maatschappij & gezondheid tuberculosebestrijding en de Commissie Praktische Tuberculosebestrijding. Tijdens de knelpunteninventarisatie heeft de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland knelpunten aangedragen. Tevens is hen de conceptrichtlijn voorgelegd voor commentaar.

### **Toepassen**

De stroomdiagrammen (screening bij volwassenen en screening bij kinderen) zijn te vinden bij de Aanverwante producten. De risico-inventarisatievragenlijsten zijn ook te vinden bij de Aanverwante producten.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 15-04-2019

Laatst geautoriseerd : 24-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Risico-inventarisatie op latente tuberculose-infectie bij volwassenen

### Uitgangsvraag

Wat beoogt de risico-inventarisatie en waaruit dient risico-inventarisatie van latente tuberculose-infectie (LTBI) en tuberculose bij volwassen patiënten die immuunsuppressieve medicatie gaan krijgen te bestaan?

### Aanbeveling

Screen alle patiënten die kandidaat zijn voor immuunsuppressieve medicatie op tuberculose en latente tuberculose-infectie (LTBI):

- Zorg bij iedere patiënt voor een recente X-thorax (maximaal 6 maanden oud) die beoordeeld is op tekenen van actieve tuberculose, doorgemaakte tuberculose, en/of andere ziekten.
- Maak bij alle patiënten die immuunsuppressieve medicatie gaan krijgen een risico-inventarisatie van LTBI. Gebruik hiervoor de risico-inventarisatievragenlijsten.
- Lichamelijk onderzoek lijkt weinig bij te dragen aan de risico-inventarisatie op LTBI.

*Uitslag aanvullende vragenlijst tuberculose volwassenen (vragenlijst 1):*

- A. Zeer laag risico op LTBI: er kan gestart worden met immuunsuppressieve medicatie.
- B. Verhoogd risico op LTBI: verwijz de patiënt door naar een tuberculosedeskundige of bespreek de patiënt eerst met een tuberculosedeskundige.

*Uitslag aanvullende vragenlijst tuberculose volwassenen (vragenlijst 2):*

- A. Zeer hoog risico op LTBI: start met behandeling voor LTBI alvorens gestart kan worden met immuunsuppressieve medicatie.
- B. Verhoogd risico op LTBI of niet of lastig in te schatten risico: aanvullende diagnostiek is noodzakelijk voordat gestart kan worden met immuunsuppressieve medicatie.

Voer de risico-inventarisatie zo vroeg mogelijk in het ziekteproces uit, bij voorkeur vóór de start van de eerste medicamenteuze behandeling.

Als de patiënt (nog) geen behandeling van LTBI wil starten, moet de hoofdbehandelaar de risico's van ziekteprogressie bij uitstel van immuunsuppressie afwegen tegen het risico op de ontwikkeling van actieve tuberculose. Dit dient goed met de patiënt besproken te worden.

Maak een nieuwe risico-inventarisatie van een patiënt in het geval van:

- Langdurige onderbrekingen in het gebruik van immuunsuppressiva;
- Switch van immuunsuppressieve medicatie in het geval dat het eerdere middel geen aanleiding gaf tot screening
- Hernieuwd risico op besmetting.

Informeer de patiënt hierover.

## Inleiding

In principe wordt bij alle patiënten die immuunsuppressieve medicatie gaan krijgen zoals gedefinieerd in de Algemene Inleiding een risico-inventarisatie gedaan op LTBI, eerder niet of inadequaat behandelde tuberculose, of actieve tuberculose. Nogmaals, voor de volledigheid: Meer specifiek betreft dit medicatie waarvan is aangetoond dat het geassocieerd is met een substantieel verhoogd risico op reactivatie van LTBI, of waarvan op grond van het werkingsmechanisme een verhoogd risico op (reactivatie van latente) tuberculose kan worden verondersteld.

Met de risico-inventarisatie bedoelt de werkgroep het inschatten van het risico op LTBI of het vaststellen van eerder niet of niet-adequaat behandelde LTBI of actieve tuberculose. Afhankelijk van de uitslagen van de risico-inventarisatie, zullen al dan niet diagnostische testen gedaan worden. De diagnostiek is uitgewerkt in de module Diagnostische testen voor latente tuberculose-infectie.

Doel van deze module is invulling geven aan waar de risico-inventarisatie bij patiënten uit bestaat en aanbevelingen doen over wanneer aanvullende diagnostiek is geïndiceerd.

## Samenvatting literatuur

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht, omdat de werkgroep geen studies verwachtte te vinden die antwoord geven op de vraag. De aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk, internationale richtlijnen en waar mogelijk onderbouwd door niet-systematisch literatuuronderzoek.

## Overwegingen

De meeste internationale richtlijnen bevelen aan om alle patiënten die immuunsuppressieve medicatie gaan krijgen, ongeacht het risico, te testen op LTBI of actieve tuberculose met tuberculinehuidtest (THT, ofwel Mantoux huidtest) en/of een interferon gamma release assay (IGRA), een bloedtest (Auguste, 2016; Duarte, 2012; Bumbacea, 2012; Getahun, 2015; Mir Viladrich, 2016; Nordgaard-Lassen, 2012). De genoemde diagnostische testen zijn in principe niet bedoeld om actieve tuberculose uit te sluiten, maar kunnen wel ondersteunend zijn bij het aantonen van actieve tuberculose.

In de huidige richtlijn wordt een andere werkwijze met de volgende stappen voorgesteld die hieronder verder worden toegelicht:

1. X-thorax;
2. risico-inschatting op LTBI middels vragenlijsten;
3. diagnostische testen voor LTBI voor diegenen met een mogelijk verhoogd risico volgens de vragenlijst (zie de module Diagnostische testen voor latente tuberculose-infectie).

Het doel van de risico-inventarisatie is om patiënten te selecteren met ofwel een zeer laag risico, ofwel een hoog risico op LTBI of tuberculose. Patiënten met een zeer laag risico krijgen geen verdere diagnostiek middels Mantoux of IGRA, omdat de voorafkans op een LTBI en de positief voorspellende waarde van Mantoux of IGRA bij hen dermate laag zijn dat dit tot fout-positieve uitslagen en onnodige behandeling zou leiden.

Patiënten met een hoog risico op LTBI ondergaan ook geen diagnostiek met Mantoux of IGRA, omdat er zonder positieve test bij hen al een indicatie bestaat voor LTBI-behandeling. Van de groep die overblijft zal middels diagnostische testen bepaald worden of zij in aanmerking komen voor een behandeling voor LTBI.

Het aantal patiënten dat met immuunsuppressieve medicatie behandeld wordt, zal in de toekomst stijgen. De diagnostische accuratesse van de beschikbare testen is beperkt (zie de module Diagnostische testen voor LTBI). In Nederland komt tuberculose steeds minder voor en om onnodig te testen en/of te behandelen voor LTBI, is daarom gekozen niet alle patiënten standaard een diagnostische test aan te bieden, maar deze te beperken tot patiënten die enig risico lopen.

### X-thorax

Bij elke patiënt dient een recente (<6 maanden) röntgenafbeelding van de thorax (X-thorax) beschikbaar te zijn. Deze dient om:

- actieve intrathoracale tuberculose aan te tonen dan wel uit te sluiten;
- doorgemaakte intrathoracale tuberculose aan te tonen (bijvoorbeeld tekenen van (minimale) verkalking, fibrosering of pleuraverdikking) of aanwijzingen voor doorgemaakte LTBI vast te stellen (bijvoorbeeld nodulaire verkalkte laesie in de perifere longvelden (Ghonse laesie), al dan niet in combinatie met verkalkingen in de unilaterale hilusklier (primair complex);
- eventueel andere ziekten uit te sluiten.

### Risico-inventariseringsvragenlijst

Om voor alle patiënten die immuunsuppressieve medicatie (gaan) krijgen op een systematische manier een risico-inventarisatie van LTBI te kunnen maken, heeft de werkgroep vragenlijsten ontwikkeld. Hiermee kan een inschatting worden gemaakt van het risico op LTBI, zonder verdere anamnese te doen. Lichamelijk onderzoek draagt niet bij aan de risico-inventarisatie op tuberculose voorafgaand aan gebruik van immuunsuppressiva.

*Vragenlijst 1* is een korte lijst bedoeld voor de niet primair tuberculosedeskundigen. Deze zou kunnen worden afgenomen door bijvoorbeeld een verpleegkundig specialist (onder supervisie van de hoofdbehandelaar). De vragenlijst kent twee mogelijke uitslagen:

- A. Zeer laag risico. Het risico op LTBI of (doorgemaakte) tuberculose is dermate laag, dat verdere diagnostiek niet nodig is. Behandeling met immuunsuppressieve medicatie kan worden gestart zonder verdere diagnostiek.
- B. Verhoogd risico. De patiënt wordt doorverwezen naar of besproken met een tuberculosedeskundige.

*Vragenlijst 2* is een uitgebreidere lijst bedoeld voor tuberculosedeskundigen met twee mogelijke uitslagen:

- A. Zeer hoog risico. Het risico op niet of niet adequaat behandelde LTBI of tuberculose is dermate hoog, dat verdere diagnostiek niet nodig is. De patiënt moet behandeld worden voor LTBI voordat gestart kan worden met immuunsuppressieve medicatie. Zie onderstaand kader voor de risicofactoren.
- B. Verhoogd risico of een niet of lastig in te schatten risico. Om LTBI of tuberculose aan te tonen dan wel uit te sluiten is aanvullende diagnostiek nodig (zie de module Diagnostische testen voor latente tuberculose-infectie).

De risico-inventarisatievragenlijsten nemen de volgende componenten uit de anamnese mee (zie ook Kader 1 voor uitgebreidere toelichting) (NVALT statement, 2014; Mir Viladrich, 2016; Getahun, 2015; Bumbacea, 2012; Nordgaard-Lassen, 2012):

- Tuberculose expositie: land van herkomst en geboortjaar; contact met besmet persoon; werkzaam op risico-afdelingen; reizen naar risicogebied (zie tabel 1).
- Voorgeschiedenis van (mogelijk) doorgemaakte tuberculose, wel of niet behandeld.
- Uitslag eerdere testen (Mantoux en IGRA): bij ooit een eerder positief testresultaat moet deze test niet herhaald worden. Het advies is dan de patiënt te behandelen voor LTBI als dat nog niet eerder goed gedocumenteerd gebeurd is of als de eerdere LTBI behandeling niet voldoende lang was.
- Klachten die kunnen duiden op een actieve tuberculose passend bij het aangedane orgaan (pulmonaal en/of extrapulmonaal): met/zonder systemische klachten als koorts, malaise, vermoeidheid, gewichtsverlies en nachtzweeten.

Het verdient de aanbeveling om bij patiënten bij wie logischerwijs op termijn gestart wordt met immuunsuppressiva die de kans op reactivatie van een LTBI vergroten, zo vroeg mogelijk na te gaan of zij risico hebben gelopen op een tuberculosebesmetting. Indien diagnostische testen geïndiceerd zijn, wordt de kans verkleind dat deze vertekende resultaten (meer fout-negatieve uitslagen) geven door langdurig medicatiegebruik (Wong, 2014).

Het voordeel van een risico-inventarisatievragenlijst is dat patiënten met een zeer laag risico op LTBI snel kunnen starten met de gewenste immuunsuppressiva. Patiënten met een zeer hoog risico kunnen aan de andere kant snel starten met behandeling voor LTBI. Op deze manier worden er minder diagnostische testen uitgevoerd. Desalniettemin blijft oplettendheid noodzakelijk. De vragenlijsten zijn niet gevalideerd en er bestaat altijd de mogelijkheid dat een patiënt onterecht niet wordt getest op en/of behandeld voor LTBI.

De risico-inventarisatie is een verplicht onderdeel voordat gestart kan worden met immuunsuppressieve medicatie. Een patiënt moet bereid zijn hieraan mee te werken in het kader van veilige farmacotherapie. Een patiënt met een positieve test dient eerst behandeld te worden voor LTBI alvorens gestart kan worden met immuunsuppressiva. Goede voorlichting over het belang van de risico-inventarisatie en de risico's van tuberculose moeten de patiënt bewust maken van het probleem (*verwijzing naar Patiëntenvoorlichting*). Als een patiënt de behandeling van LTBI (nog) niet wil starten, is het van belang dat de hoofdbehandelaar de risico's van ziekteprogressie bij uitstel van immuunsuppressie afweegt tegen het risico op actieve tuberculose, en dit goed met de patiënt bespreekt.



## Kader

*Toelichting op de anamnese. Een positieve risicoscore houdt in dat de patiënt aan een of meer van de volgende punten voldoet:*

- Tuberculose zonder adequate en/of goed gedocumenteerde medicamenteuze behandeling in het verleden (gegevens over een mogelijk eerdere tuberculose-episode en mogelijke behandeling in Nederland zijn op te vragen bij de GGD, afdeling tuberculosebestrijding).
- Langdurig verblijf (zie tabel 1) – door herkomst uit of herhaaldelijk bezoek – in een land waar tuberculose hoog endemisch is (incidentie >50/100.000 inwoners per jaar). De werkgroep ziet een risico hoger dan 2% als een positieve risicofactor. Gegevens uit de landenlijst zijn op te vragen via de website [www.tbc-online.nl/bcg/index.php](http://www.tbc-online.nl/bcg/index.php) van KNCV Tuberculosefonds. Tevens moet het geboortjaar meegenomen worden bij de beoordeling van het risico: de huidige tuberculose-incidentie in een land kan weliswaar laag zijn, een aantal jaren geleden kon deze nog erg hoog zijn. Landenlijsten met historische cijfers (tot 2000) zijn te vinden via de link: <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>. Indien data nodig zijn van vóór 2000, kan eventueel worden overlegd met de lokale GGD of kan data verworven worden uit het artikel van Dollin, 1994 (Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000). Onderstaande tabellen geven het risico aan dat iemand loopt bij verblijf in bepaalde landen en de geschatte (historische) incidentie.
- Een voorgeschiedenis van een (intensief) contact met een persoon met tuberculose, bijvoorbeeld in het gezin, of van een gedocumenteerde LTBI na een contact, bijvoorbeeld blijkend uit een positieve Mantoux-test in het verleden of een te korte of inadequante behandeling voor LTBI.
- Een voorgeschiedenis van dakloosheid, harddrugsgebruik, verblijf in een buitenlandse gevangenis.
- Eerdere werkzaamheden op risicoafdelingen binnen de gezondheidszorg, zoals een longafdeling (zie ook de richtlijn Tuberculosescreeningsbeleid Ziekenhuismedewerkers, CPT/KNCV, 2013).

**Tabel 1 Risico op het krijgen van tuberculose-infectie bij verblijf in endemische landen (CPT, 2018)**

Incidentie per 100.000 populatie	50-200	200-400	400-800
Annual Risk of Infection tot (%)	1,5%	3%	6%
<b>Verblijfsduur</b>	<b>Infectierisico</b>	<b>Infectierisico</b>	<b>Infectierisico</b>
3 maanden	0,4%	0,8%	1,5%
6 maanden	0,8%	1,5%	3%
1 jaar	1,5%	3%	6%
2 jaar	3%	6%	12%
5 jaar	7,5%	15%	30%

**Tabel 2 Geschatte incidentie per 100.000 populatie (KNCV)**

Jaar à	2000	2010	2016
Antillen	3	3	Onbekend
België	14	11	10
Duitsland	13	6	8
Indonesië	449	415	391
Marokko	115	101	103
Polen	33	21	18
Roemenië	143	105	74
Suriname	24	46	26
Syrië	39	22	21
Turkije	33	25	18

**Tabel 3 Geschatte tuberculose-infectieprevalentie onder in Nederland geboren inwoners van Nederland (CPT)**

Geboortejaar	Prevalentie van LTBI (%)
2010	<0,1
2000	0,2
1990	0,3
1980	0,5
1970	0,9
1960	1,8
1950	5
1940	16
1930	41
1920	70

\* De infectieprevalentie in 2018 is gebaseerd op een extrapolatie van de infectieprevalentie onder Nederlandse mannen bij de keuring voor de verplichte militaire dienst tot 1990. In de periode 1990-2018 is een geschat jaarlijks infectierisico (ARI) van 0,01% aangehouden.

#### Nieuwe risico-inventarisatie van patiënten

Patiënten worden bij initiële screening gewezen op het risico op re-infectie bij nieuwe blootstelling, bijvoorbeeld bij reizen naar TB-endemische gebieden. Risico-inventarisatie moet herhaald worden bij:

1. Herstart immuunsuppressieve medicatie met een voor de behandelaar relevante tussenliggende periode.
2. Switch van immuunsuppressieve medicatie in het geval dat het eerdere middel geen aanleiding gaf tot screening.
3. Na een hernieuwd risico op besmetting

Op basis van het risicoprofiel wordt er wel of geen diagnostiek ingezet (watchful waiting).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-04-2019

Laatst geautoriseerd : 24-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(38):1-678. doi: 10.3310/hta20380.
- Commissie Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds. Richtlijn Reizgers naar tbc-endemische gebieden. 2018
- Dollin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ.* 1994;72(2):213-20. Duarte R, Campainha S, Cotter J, Rosa B, Varela P, Correia A, et al. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta reumatologica portuguesa.* 2012;37(3):253-9
- Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *The European respiratory journal.* 2012;40(4):990-1013.
- Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *The European respiratory journal.* 2015;46(6):1563-76
- Mir Viladrich I, Dauden Tello E, Solano-Lopez G, Lopez Longo FJ, Taxonera Samsó C, Sanchez Martinez P, et al. Consensus Document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment. *Archivos de Bronconeumologia.* 2016;52(1):36-45
- Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Danish medical journal.* 2012;59(7):C4480
- NVALT. Statement Tuberculose en Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF-a)-blokkerende therapie. 2014.
- Wong SH, Ip M, Tang W, Lin Z, Kee C, Hung E, et al. Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory bowel diseases.* 2014;20(11):2067-72

# Diagnostische testen voor latente tuberculose-infectie

## Uitgangsvraag

Wat is de optimale aanvullende diagnostische strategie voor latente tuberculose-infectie (LTBI) voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie?

*De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:*

1. Hoe goed voorspellen testen (tuberculinehuidtest (Mantoux-test) en Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) voor latente tuberculose-infectie (LTBI) de ontwikkeling van actieve tuberculose bij patiënten met een indicatie voor immuunsuppressieve behandeling?
2. Wat zijn de afkapwaarden van de testen?

## Aanbeveling

Gebruik voor optimale sensitiviteit zowel de IGRA als de tuberculinehuidtest (THT) bij patiënten die immuunsuppressieve medicatie gaan krijgen en een verhoogd risico hebben op LTBI volgens de risico-inventarisatie. Stem dit af met de lokale tuberculose-coördinator.

Bekijk bij een IGRA de kwantitatieve uitslag. De werkgroep stelt voor om QFT-PLUS  $\geq 0,20$  INF IE/mL en T.SPOT®.TB  $\geq 4$  spots als (mogelijk) positief te interpreteren, om te streven naar een zo hoog mogelijke sensitiviteit.

Wees bewust op het risico van anergie (fout-negatieve testuitslag). Indien er bij de QFT-plus een negatieve mitogeenbuis is (positieve controle), is de test als niet-interpretabel te gebruiken.

Start met preventieve LTBI behandeling wanneer (ten minste) één van de testen positief is.

*Voor de uitvoer van de diagnostische testen wordt verwezen naar de Werkinstructie zetten en aflezen tuberculinehuidtest en de richtlijn Interferon Gamma Release Assays bij de diagnostiek van tuberculose (CPT, 2015).*

## Inleiding

Bij patiënten die immuunsuppressieve medicatie (gaan) krijgen (zoals beschreven in de Algemene Inleiding), wordt in eerste instantie op basis van een risico-inventarisatie bepaald of diagnostische testen noodzakelijk zijn om een LTBI vast te stellen (zie de module Risico-inventarisatie op latente tuberculose-infectie bij volwassenen).

Doel van deze module is aanbevelingen te geven hoe de diagnostiek voor LTBI eruit dient te zien in het kader van screening op tuberculose voor aanvang van immuunsuppressieve medicatie. Er bestaat geen gouden standaard om LTBI te diagnosticeren. Om de accuratesse van diagnostische testen te bepalen, wordt er daarom gebruikgemaakt van indirecte maten, namelijk de ontwikkeling van actieve tuberculose gedurende een bepaalde periode, of er wordt een vergelijking gemaakt tussen personen die op basis van blootstelling een hoog dan wel een laag risico hebben om besmet te zijn geraakt met het *Mycobacterium tuberculosis*-complex.

De twee meest gebruikte opties om LTBI aan te tonen zijn de tuberculinehuidtest (THT/Mantoux) en de Interferon Gamma Release Assays (IGRA). Er zijn momenteel twee commercieel verkrijgbare IGRA: de Quantiferon Gold PLUS® test (QFT-PLUS) en de T-SPOT®.TB test. Het is onduidelijk welke test (of een combinatie van testen) het best gebruikt kan worden om LTBI in patiënten die immuunsuppressieve medicatie gaan krijgen te diagnosticeren.

## Conclusies

### **GRADE: zeer laag**

#### Progressie actieve tuberculose

De sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden voor IGRA en THT bij patiënten die gaan starten met immuunsuppressieve medicatie zijn niet goed te beoordelen gezien het lage aantal patiënten dat daadwerkelijk tuberculose ontwikkelde.

IGRA en de THT lijken hierin vergelijkbaar.

*Bronnen (Auguste, 2017; Auguste, 2016)*

### **GRADE: zeer laag**

#### Blootstelling

Bij patiënten die gaan starten met immuunsuppressieve medicatie lijkt er geen verschil te zijn in de diagnostische accuratesse (sensitiviteit en specificiteit) van IGRA en THT voor het voorspellen of er een hoog of laag risico op LTBI of tuberculose was.

*Bronnen (Auguste, 2016)*

## Samenvatting literatuur

### Beschrijving studies

Auguste (2016) voerde een uitgebreide systematische review en meta-analyse uit naar de accuratesse van commerciële IGRA (Quantiferon Gold In-tube test (QFT-GIT) of T.SPOT®.TB) en THT (Mantoux-test). Noot: de QFT-GIT is niet meer beschikbaar en is opgevolgd door de QFT-PLUS. De auteurs definieerden drie patiëntgroepen: kinderen (immuuncompetent); immuungecompromitteerde patiënten (niet adequaat behandelde hiv-geïnfekteerden, patiënten met een auto-immuunziekte, patiënten met een verhoogd risico op immuundeficiëntie, en patiënten die zullen gaan starten met anti-Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF- $\alpha$ )-behandeling, steroïden of ciclosporine); en als derde, mensen die recentelijk zijn gearriveerd uit regio's met een hoge incidentie/prevalentie van tuberculose. Wij bespreken hier alleen de studies die uitgevoerd zijn bij patiënten die behandeld (gaan) worden met immuunsuppressieve medicatie.

Vanwege het ontbreken van een gouden standaard voor LTBI, worden er twee proxy's gebruikt:

1. progressie naar actieve tuberculose gedurende een bepaalde follow-upperiode (incidentiestudies; één studie);
2. de vergelijking tussen personen die een laag of hoog risico op LTBI hebben (door intensief contact met een persoon die actieve tuberculose heeft, verblijf of oorsprong in een land met een hoge incidentie), of

eerder actieve tuberculose hebben doorgemaakt en per definitie een LTBI hebben gehad (blootstelling; acht studies, allemaal uitgevoerd in landen met een lage tuberculose-incidentie).

Hier volgt een korte beschrijving van de geïncludeerde studies (Auguste, 2016):

- Chang (2011) vergeleek in een prospectieve studie de QFT-GIT met THT (afkappunt 10 mm) in patiënten met immuungemedieerde inflammatoire ziekten voordat zij zouden starten met anti-TNF- $\alpha$ -therapie. De studie werd in een ziekenhuis in Zuid-Korea uitgevoerd (hoge tuberculose-incidentie) en patiënten werden 18 maanden gevolgd om te bepalen of zij actieve tuberculose ontwikkelden. De mediane leeftijd was 39 jaar, 41% was vrouw en 59% was BCG gevaccineerd. De studie had een hoog risico op bias.

De volgende studies vergeleken patiënten met een hoog en laag risico op tuberculose:

- Casas (2011, Spanje) onderzocht de uitslagen van QFT-GIT en THT in patiënten met immuungemedieerde inflammatoire ziekten voor de start van behandeling met anti-TNF- $\alpha$ -therapie. Ook werd gekeken of QFT-GIT bij deze patiënten vergelijkbaar presteert als bij gezonde personen. In totaal werden 323 patiënten geïncludeerd (data van 314), 26,2% had een BCG-vaccinatie.
- Constantino (2013, Frankrijk) vergeleek de uitslagen van THT en T.SPOT®.TB in een populatie met chronische reumatoïde artritis of spondylo-artritis die behandeld zouden gaan worden met biologicals. 78% was BCG-gevaccineerd.
- Hsia (2012, Verenigde Staten) vergeleek in een geografische studie QFT-GIT met THT als screening voor LTBI bij 2303 patiënten met auto-immuun inflammatoire ziekten voordat zij startten met anti-TNF- $\alpha$ -therapie, 34,2% was BCG-gevaccineerd.
- Kleinert (2012, Duitsland) vergeleek IGRA (QFT-GIT en T-SPOT®.TB test) met THT als screeningsinstrument voor LTBI bij 1534 patiënten met reumatoïde ziekten die immuunsuppressieve medicatie kregen.
- Laffitte (2009, Zwitserland) vergeleek T-SPOT®.TB met THT in het detecteren van LTBI. Patiënten (n=50) met gematigd tot ernstige psoriasis werden gescreend alvorens zij konden starten met anti-TNF- $\alpha$ -therapie.
- Papay (2011, Oostenrijk) onderzocht de invloed van immuunmodulerende medicatie op de uitslagen van THT en QFT-GIT in 208 patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD), alvorens gestart zou worden met een biological. BCG-vaccinatiegraad was 100%.
- Ramos (2013, Spanje) onderzocht de uitslagen van QFT-GIT en THT bij 153 patiënten met immuungemedieerde inflammatoire ziekten alvorens gestart zou worden met anti-TNF- $\alpha$ -therapie. BCG-vaccinatiegraad was 19%.
- Vassilopoulos (2011, Griekenland) onderzocht de uitslagen van QFT-GIT, T.SPOT®.TB en THT in 157 patiënten (data van 155) met reuma voordat gestart zou worden met anti-TNF- $\alpha$  therapie.

In een recenter review van Auguste (2017) worden de IGRA en THT (Mantoux-test) vergeleken op het voorspellen van progressie van LTBI naar actieve tuberculose. Tien studies bij immuungecompromitteerde patiënten werden geïncludeerd, waarvan vier studies gedaan in patiënten die gaan starten met anti-TNF- $\alpha$ -

therapie (Kim, 2015; Lee, 2015; Milman, 2011; Sester, 2014). Studies waarbij patiënten behandeld werden voor LTBI werden geëxcludeerd.

- Kim (2015) vergeleek QFT-GIT met THT (Mantoux-test) (afkappunt 5 mm) bij 282 patiënten met reumatoïde ziekten. De studie werd uitgevoerd in Zuid-Korea (hoge tuberculose-incidentie) en de follow-up was 2 jaar. De gemiddelde leeftijd was 46 jaar  $\pm$  5.4 jaar. De BCG-vaccinatiegraad stond niet vermeld. Het risico op bias was laag.
- Lee (2015) vergeleek QFT-GIT met THT (Mantoux-test) (afkappunt 10 mm) bij 342 patiënten met inflammatoire artritis (mediane leeftijd 40 jaar, IQR 30 tot 53 jaar). De studie werd in Zuid-Korea uitgevoerd (hoge tuberculose-incidentie). De BCG-vaccinatiegraad was 69% en patiënten werden 3,5 jaar (mediaan) gevolgd. Het risico op bias was laag.
- In Denemarken (lage tuberculose-incidentie) voerde Milman (2014) een studie uit bij 41 patiënten met sarcoïdosis. QFT-GIT en THT (Mantoux-test) (afkappunt 10 mm) werden vergeleken. Mediane leeftijd was 39 jaar (IQR 25 tot 39 jaar) en BCG-vaccinatiegraad was 27,3%. Follow-up was 5 jaar. Het risico op bias was matig.
- In de Europese multicenter studie van Sester (2014) werden vier verschillende groepen immuungecompromitteerde patiënten geïnccludeerd, te weten patiënten met hiv, chronisch nierfalen, reumatoïde artritis en orgaan- of stamceltransplantatie (n=1537). Ook werden 211 gezonde controledeelnemers geïnccludeerd. We bespreken hier alleen de groep met reumatoïde artritis (n=199), met een gemiddelde leeftijd van 55,7 jaar (IQR 45,4, 63,6).

### Resultaten

De volgende uitkomstmaten worden gehanteerd om de accuratesse van de diagnostische testen aan te geven.

- Sensitiviteit van een test is het percentage terecht positieve uitslagen onder de zieke personen. Hoe hoger de sensitiviteit is, hoe beter de test zieke mensen opspoot.
- Specificiteit van een test is het percentage terecht negatieve uitslagen onder niet-zieke personen. Hoe hoger de specificiteit is, hoe beter de test gezonde mensen als gezond aanwijst. de ratio van het aantal personen dat negatief testte en de ziekte niet kreeg, afgezet tegen het totaal aantal personen dat niet ziek werd. Een hoge specificiteit betekent dat de test goed in staat is te voorspellen of de personen de ziekte daadwerkelijk niet zullen krijgen.
- Positief voorspellende waarde (PVW): de ratio van test-positieven die daadwerkelijk ziek werden, afgezet tegen het aantal positieve testen. Een hoge PVW geeft dus aan dat er weinig mensen waren met een positieve test zonder dat zij de ziekte kregen (fout-positieve uitslagen).
- Negatief voorspellende waarde (NVW): de ratio van het aantal personen dat negatief testte en niet ziek werd, afgezet tegen het totaal aantal personen dat negatief testte. Een hoge NVW betekent dus dat weinig patiënten met een negatieve uitslag wel de ziekte kregen (fout-negatieve uitslagen).
- Cumulatieve incidentieratio (CIR) is de ratio tussen actieve tuberculose-incidentie in test-positieven versus de tuberculose-incidentie in test-negatieven (PVW/ (1-NVW)). Een statistische CIR >1 indiceert dat een test discriminerend vermogen heeft in het voorspellen van actieve tuberculose. Om de testen te kunnen vergelijken, kunnen de ratio's van de CIRs worden vergeleken.
- Diagnostic odds ratio (D-OR) werd gebruikt bij de studies die hoge of lage blootstelling als uitkomstmaat gebruikten (hoe hoger hoe beter).

Vanwege de heterogeniteit en de kleine aantallen studies, werden de resultaten niet gepooled voor meta-analyses.

#### Diagnostische accuratesse bij volwassenen: voorspellen van de ontwikkeling van actieve tuberculose

Het rapport van Auguste (2016) includeerde 1 studie die de ontwikkeling onderzocht van actieve tuberculose in patiënten die zouden starten met anti-TNF- $\alpha$  therapie (Chang, 2011). In het artikel van Auguste uit 2017 werd een viertal studies meegenomen in patiënten met reumatoïde artritis (Kim, 2015; Lee, 2015; Sester, 2014) en sarcoïdosis (Milman, 2014). De studies telden zeer weinig gevallen van actieve tuberculose gedurende de follow-up. De sensitiviteit lag daarmee tussen de 0 en 50%. De PVW kon alleen berekend worden voor de THT (afkappunt 10 mm) in de studie van Lee (2015) (PVW = 3,3%). De specificiteit voor QFT-GIT lag tussen de 69,5 en 100%. Voor de THT (afkappunt 10 mm) lag de specificiteit tussen de 73,5 en 100%. De NWV lag voor beide testen tussen de 98,3 en 100%.

#### Diagnostische accuratesse bij volwassenen: hoge of lage blootstelling

Van zeven studies die de prestaties van IGRA en THT in groepen met hoog en laag risico op tuberculose vergeleken, waren gegevens van sensitiviteit en specificiteit beschikbaar. De sensitiviteit lag bij de QFT-GIT (4 studies) tussen de 14% en 45%; bij de T-SPOT®.TB test (4 studies) tussen de 25% en 48%; en de THT (afkappunt 5 mm, 7 studies) tussen de 0% en 63%.

De specificiteit lag bij de QFT-GIT (4 studies) tussen de 79% en 95%; bij de T-SPOT®.TB test (4 studies) tussen de 75% en 94%; en de THT (afkappunt 5 mm, 7 studies) tussen de 64% en 92%.

De D-OR voor QFT-GIT lag tussen de 0,64 en 12,09; voor de T-SPOT®.TB test tussen de 0,99 en 8,65; en voor de THT tussen de 1,81 en 6,65.

Sester (2014) vergeleek cross-sectioneel risicofactoren voor blootstelling en de uitslag van de testen. Een significante associatie werd gevonden van blootstelling met alle testen (gecorrigeerde OR voor THT 2,7, 95%CI 1,4-5,1; QFT-GIT OR=4,4, 95%CI 2,1 - 9,4; T-SPOT®.TB OR=4,9, 95%CI 2,4 - 10,2).

Een vergelijking tussen de IGRA en de THT (8 studies) gaf een gepoolde D-OR aan van 0,90 (0,52 tot 1,54), wat betekent dat er geen verschil lijkt te zijn tussen de accuratesse van de 2 testen. Er was een hoge heterogeniteit ( $I^2=80\%$ ). Vier studies vonden een significante gepoolde D-OR (Kleinert, 2012; Laffitte, 2009; Ramos, 2013; Vassilopoulos, 2011); echter, bij de helft van de studies leek de IGRA een betere D-OR te geven, en bij de andere helft de THT (afkappunt 5 mm).

#### *Dubieuze (indeterminate) uitslagen en concordantie*

Het aandeel indeterminate uitslagen (onvoldoende reactie op de positieve controle) was voor de QFT-GIT 0–7,7% en voor de T-SPOT®.TB 0–15,6% (Auguste, 2016). Sester (2014) vond in de groep met reumatoïde arteritis indeterminate uitslagen bij 7,5% bij de QFT-GIT en 2,0% bij de T-SPOT®.TB. Dit was nagenoeg vergelijkbaar met gezonde controles (1,9% en 2,9%, respectievelijk). Hogere aantallen werden gevonden bij patiënten met orgaan- of stamceltransplantatie en hiv.



De concordantie van IGRA en THT lag tussen de 60 en 93%, en de kappa coëfficiënt was 0,08 tot 0,56 (Auguste, 2016). Sester (2014) vond een concordantie een kappa coëfficiënt van 0,32 bij THT versus QFT-GIT, en van 0,26 bij THT versus T-SPOT®.TB. De THT had significant meer positieve testresultaten dan de QFT-GIT en T-SPOT®.TB (37,% versus 25,0% en 27,4%;  $p=0,003$ ).

### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht start op het niveau 'hoog'. Vanwege het ontbreken van een gouden standaard zijn er proxy-vergelijkingen gebruikt. Dit geeft bias ten gevolge van indirectheid. Bovendien was er grote heterogeniteit tussen de studiepopulaties, en er was imprecisie (gering aantal patiënten en gevallen van tuberculose). Dit leidt tot zeer lage bewijskracht.

## **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een brede literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat is de diagnostische accuratesse (sensitiviteit en specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden) van de THT (Mantoux-test) bij patiënten met een afwijkend immuunsysteem?
2. Wat is de diagnostische accuratesse van de IGRA-testen bij patiënten met een afwijkend immuunsysteem?

P: patiënten die vanwege een (immuun)ziekte in aanmerking komen voor immuunsuppressieve medicatie;  
I: tuberculinehuidtest (Mantoux-test); Interferon gamma release assays (IGRA); combinatie van deze testen;  
C: er bestaat geen gouden standaard. Surrogaat-parameters zijn de ontwikkeling van actieve tuberculose, en de mate van blootstelling aan tuberculose (hoog/laag risico);  
O: diagnostische accuratesse.

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep heeft voorafgaand aan de literatuursearch geen kritieke of belangrijke uitkomstmaten gesteld, evenmin als de grenswaarde voor een klinisch (patiënt) relevant verschil gegeven voor sensitiviteit/specificiteit of positief of negatief voorspellende waarden.

## **Tabel 1 Patiënt-relevante gevolgen en consequenties van diagnostische testeigenschappen**

Resultaten diagnostische testen	Gevolgen	Relevante consequenties
Terecht positief	De patiënt krijgt behandeling voor de LTBI. Daarna kan pas gestart worden met de immuunsuppressieve medicatie.	De kans dat er alsnog actieve tuberculose wordt ontwikkeld, is klein. De behandeling voor LTBI vergt zorgvuldigheid naar de patiënt, vanwege mogelijke bijwerkingen. Er bestaat een zéér klein risico op overlijden door LTBI-medicatie. De start van de gewenste immuunsuppressieve therapie wordt uitgesteld, waardoor de patiënt 1 tot 4 maanden langer klachten van de betreffende ziekte houdt.
Terecht negatief	De patiënt kan direct starten met de gewenste immuunsuppressieve behandeling.	De behandeling heeft hopelijk een positief effect op de ziekte
Fout positief	De patiënt krijgt ten onrechte LTBI-behandeling en kan nog niet starten met de gewenste immuunsuppressieve therapie.	De behandeling voor LTBI is onnodig en kan bijwerkingen geven. Er bestaat een zéér klein risico op overlijden door LTBI-medicatie. De start van de gewenste immuunsuppressieve therapie wordt uitgesteld, waardoor de patiënt 1 tot 4 maanden langer klachten van de betreffende ziekte houdt. Bovendien kan ziekteprogressie optreden in de tijd dat er niet behandeld wordt.
Fout negatief	De patiënt kan direct starten met de gewenste immuunsuppressieve behandeling.	De patiënt heeft een verhoogd risico om actieve tuberculose te ontwikkelen. Door de verminderde werking van het immuunsysteem kan de ziekte heftiger verlopen en is er een verhoogd risico om aan tuberculose te overlijden.
Niet eenduidig te interpreteren testuitslagen (geldt alleen voor IGRA)	Er volgt vervolgonderzoek bij een tuberculose-deskundige. Uitslagen worden mogelijk beïnvloed door anergische factoren.	Vertraging van de uiteindelijke diagnose.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 1 juni 2017 met relevante zoektermen gezocht naar relevante richtlijnen en systematische reviews die de uitgangsvraag kunnen beantwoorden. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 231 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews die THT (Mantoux-test), IGRA, of beide onderzochten.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 71 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de

volledige tekst werden vervolgens 69 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 2 reviews werden definitief geselecteerd.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de tabellen van evidence. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias-tabellen. De internationale richtlijnen die uit de search kwamen, zijn gebruikt voor de overwegingen.

## Overwegingen

Uit de literatuur blijkt dat de THT (Mantoux-huidtest) en de IGRA (QFT-GIT en T.SPOT®.TB) weinig verschillen in het voorspellen van de ontwikkeling van actieve tuberculose bij patiënten die een afwijkend immuunsysteem hebben. Ook zijn de resultaten vergelijkbaar wanneer hoog of laag blootstellingsrisico als proxy voor LTBI wordt gebruikt. Daarnaast overlappen de testuitslagen van de THT en IGRA slechts gedeeltelijk. De bewijskracht van bovenstaande is echter zeer laag. De weinige studies die bekend zijn, zijn heterogeen wat betreft de patiëntenpopulatie, het land waar de studie is uitgevoerd, BCG-vaccinatiegraad en de follow-up-periode. Bovendien telde een aantal studies geen of zeer weinig gevallen van (ontwikkeling tot) actieve tuberculose. Dit heeft een enorme spreiding in accuratesse van de diagnostische test tot gevolg.

Het ontbreken van een gouden standaard maakt het onderzoek naar de diagnostiek van LTBI complex. De ontwikkeling van actieve tuberculose tijdens een bepaalde follow-upperiode lijkt een geschikte surrogaatmaat. Echter, tijdens een (te) korte follow-up kan het voorkomen dat er geen tuberculose-gevallen geteld worden, en een (te) lange follow-up zorgt ervoor dat een infectie op een ander moment opgelopen kan zijn. Bovendien is het een ethisch dilemma om toekomstig onderzoek uit te voeren waarbij LTBI-behandeling voorafgaand aan behandeling met immuunsuppressiva wordt onthouden.

Op internationaal niveau verschillen de aanbevelingen voor screening (risico-inventarisatie en diagnostiek) op LTBI bij patiënten die gaan starten met immuunsuppressieve medicatie.

- Groot-Brittannië (Auguste, 2016): immuungecompromitteerde patiënten: Overweeg óf een IGRA óf een THT gevolgd door een THT. Als de test positief is, moet actieve tuberculose uitgesloten worden. Als er geen actieve tuberculose is, kan er behandeld worden voor LTBI.
- Spanje (Mir Viladrich, 2016): patiënten die kandidaat zijn voor immuunsuppressieve medicatie: Als actieve tuberculose is uitgesloten, wordt aanbevolen om met IGRA en THT te testen op LTBI. Bloed moet voor de THT afgenomen zijn. Als een van de testen positief is, wordt preventieve therapie voor LTBI aanbevolen.
- WHO (2018): immuungecompromitteerde patiënten (voorafgaand aan anti-TNF- $\alpha$ -behandeling, dialysepatiënten, orgaan- of stamceldonatie, silicosis): Als er geen klachten van actieve tuberculose zijn, wordt er met THT of IGRA getest op LTBI.
- Portugal (Duarte, 2012): patiënten die immuunsuppressieve medicatie gaan krijgen: Na het uitsluiten van actieve tuberculose, wordt aanbevolen met IGRA en THT te testen.
- Denemarken (Nordgaard-Lassen, 2012): patiënten die anti-TNF- $\alpha$ -therapie gaan krijgen: IGRA alleen wordt aanbevolen als test voor LTBI. De THT wordt aanbevolen als de IGRA niet uitgevoerd kan worden.

## Diagnostisch beleid in Nederland

De richtlijnmodule Risico-inventarisatie op latente tuberculose-infectie bij volwassenen beschrijft de eerste stap van screening op LTBI en tuberculose wanneer patiënten in aanmerking komen voor immuunsuppressieve medicatie. Op basis van de risico-inventarisatievragenlijst zijn patiënten geselecteerd bij wie aanvullende diagnostiek gewenst is omdat er een onduidelijk of verhoogd risico op LTBI is. In het Stroomdiagram worden de opeenvolgende stappen doorlopen.

Voor personen met (aanstaande) immuunsuppressie en met een positieve risico-inventarisatie voor tuberculose of LTBI, wordt gestreefd naar een maximale sensitiviteit van testen, omdat het missen van een LTBI zeer ernstige gevolgen kan hebben. Op basis van de literatuur acht de werkgroep het gewenst om bij patiënten bij wie aanvullende diagnostiek geïndiceerd is op basis van de risico-inventarisatie, met zowel de THT als IGRA te testen op LTBI. De diagnostische accuratesse van beide testen was wisselend en de testuitslagen zijn vaak niet congruent (Auguste, 2016; Mariette, 2012). Bovendien is de populatie die gescreend moet worden geen gezonde, maar een populatie met een ziekte die mogelijk invloed heeft op de immuunreactie. Zo wordt het risico op fout-negatieve testuitslagen verkleind. Omdat voor patiënten met een zeer laag risico op LTBI geen diagnostiek is geïndiceerd, wordt verwacht dat het aantal fout-positieve testuitslagen wordt verkleind. Als minstens een van beide testen positief is, kan van een LTBI worden uitgegaan. De patiënt dient als zodanig te worden behandeld. De werkgroep ziet ook uitdagingen voor de klinische praktijk bij het dubbel testen, omdat niet ieder ziekenhuis beschikt over de deskundigheid van het zetten van de tuberculinehuidtest. Wanneer er grote implementatieproblemen zijn, dient er afstemming te zijn met de lokale tuberculose-coördinator over het te volgen beleid. Desalniettemin gaat de voorkeur uit naar zowel een IGRA als een tuberculinehuidtest.

Verschillende factoren kunnen invloed hebben op de testuitslagen, veroorzaakt door een verminderd vermogen om een type-IV overgevoeligheidsreactie te ontwikkelen. Voorbeelden van deze zogenaamde anergische factoren zijn: leeftijd van 65 jaar en ouder, een acute of recente ernstige virale infectie of het gebruik van immuunsuppressiva. Deze anergie is vaak absoluut: de reactie is niet minder, maar geheel afwezig. Hierdoor is de kans op een fout-negatieve uitslag en bij IGRA ook een indeterminate uitslag (niet te beoordelen uitslag) groter. De CPT-richtlijn Diagnostiek (latente) tuberculose-infectie (2018) beschrijft de factoren die anergie kunnen veroorzaken.

De IGRA en de THT kunnen idealiter op hetzelfde moment worden uitgevoerd. Wanneer patiënten terugkomen voor het aflezen van de THT, kan de uitslag van de IGRA ook bekend zijn. Zowel de T-SPOT®.TB test als de QFT-PLUS is bruikbaar.

- THT positief bij  $\geq 5$  mm;
- QFT-PLUS positief bij  $\geq 0,35$  interferon gamma (INF) internationale eenheden (IE) per mL (volgens fabrikant);
- T-SPOT®.TB positief bij  $\geq 8$  spots (volgens fabrikant).

Een QFT-PLUS uitslag tussen 0,20 en 0,35 en een T.SPOT®.TB uitslag met 4, 5, 6 of 7 spots kan worden gezien als 'dubieus', dat wil zeggen: de negatieve reactie kan veroorzaakt worden door test-inherente variatie. Voor de populatie met (aanstaande) behandeling met immuunsuppressiva, stelt de werkgroep voor om QFT-PLUS  $\geq 0,20$  INF IE/mL en T.SPOT®.TB  $\geq 4$  spots als (mogelijk) positief te interpreteren, om te streven naar een

zo hoog mogelijke sensitiviteit (Jonsson, 2017; Uzorka, 2017; Uzorka, 2018).

Indeterminate uitslagen (niet te beoordelen door te weinig reactie op de positieve controle of te veel reactie op de negatieve controle) is mogelijk bij IGRA. De NVMM en de fabrikant adviseren de test te herhalen.

Omdat therapie met immuunsuppressieve medicatie invloed kan hebben op de uitslagen van de THT en IGRA, wordt aanbevolen de risico-inventarisatie en de mogelijke aanvullende diagnostiek zo vroeg mogelijk in het ziekteproces te doen. Indien een patiënt in de toekomst behandeld kan gaan worden met immuunsuppressieve medicatie, valt het sterk te overwegen reeds een risico-inventarisatie te doen op LTBI, eerder niet of inadequaat behandelde tuberculose of tuberculose. Positieve uitslagen van THT of IGRA kunnen dan zo betrouwbaar mogelijk worden gedocumenteerd. Voor de daadwerkelijke start met immuunsuppressieve medicatie zal, indien eerder de testen negatief waren, opnieuw een risico-inventarisatie gedaan moeten worden en als daaruit een verhoogd risico op tuberculose-infectie blijkt, zal er opnieuw diagnostiek plaats moeten vinden middels THT en IGRA. Bij patiënten die al eerder behandeld zijn voor LTBI of tuberculose, is het in dat geval aan de tuberculose-deskundige om te beslissen of behandeling voor LTBI herhaald zou moeten worden. De werkgroep geeft de voorkeur aan watchful-waiting.

**Tabel 2 Vergelijking tussen THT en de IGRA**

	<b>Tuberculinehuidtest (THT)</b>	<b>IGRA</b>
<b>Patiëntencontact</b>	Huidtest; patiënt moet 2 tot 3 dagen later terugkomen voor het aflezen.	Venapunctie; 1 bezoek nodig. Uitslag kan binnen 24 uur bekend zijn. Gemiddelde doorlooptijd laboratorium is 1 week.
<b>Uitvoering</b>	Het zetten van een THT vergt deskundigheid.	Deskundig laboratorium nodig.

<b>Interpretatie resultaten</b>	<p>Het aflezen van de uitslag vergt deskundigheid; er kan <i>inter- en intra observer</i> variabiliteit optreden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uitslag is kwantitatief.</li> <li>• De uitslag van de mitogeenuizen kan belangrijke aanvullende informatie geven of er überhaupt immunactiviteit op te roepen is (positieve controlebuis; en in geval van QFT-GIT ook negatieve controle).</li> <li>• Indeterminate (niet te beoordelen door te weinig reactie op positieve controle of te veel reactie op negatieve controle) is mogelijk, waardoor een tweede test noodzakelijk is.</li> </ul>
<b>Diagnostische accuratesse</b>	<p>Accuratesse lijkt gelijk (of mogelijk iets hoger) aan die van de IGRA bij deze patiëntengroep. Immuunsuppressie kan tot fout-negatieve reacties leiden (lagere sensitiviteit) (NVALT, WHO, Sester 2014).</p>	<p>Accuratesse lijkt gelijk aan die van de THT (Mantoux-test). Immuunsuppressie kan tot fout-negatieve reacties leiden (lagere sensitiviteit) (NVALT, WHO).</p>
<b>Boosting</b>	<p>Kan een boosting-effect geven, waardoor een oude infectie kan worden opgespoord. Oude infecties met atypische mycobacteriën of BCG-vaccinatie kunnen echter ook deze boost veroorzaken. Dit kan leiden tot fout-positieve THT reacties (lagere specificiteit) (NVALT statement, WHO).</p>	<p>Geen boosting-effect mogelijk van IGRA op IGRA. IGRA lijkt minder sensitief te zijn voor oude infecties dan de THT (Mantoux-test). Weinig kruis-reactiviteit met atypische mycobacteriën (WHO) en geen na BCG-vaccinatie (RIVM, 2017). De THT (Mantoux-test) kan de IGRA 'boosten' wanneer het interval tussen het zetten van de THT en het afnemen van de IGRA meer dan 3 dagen is.</p>

<b>LTBI en tuberculose</b>	Geen differentiatie tussen LTBI en TB.	Geen differentiatie tussen LTBI en TB.
<b>Kosten</b>	Tussen de €25 en €30,-; goedkoper dan de IGRA, maar patiënten hebben wellicht indirecte kosten.	Tussen de €65,- en €100,-.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-04-2019

Laatst geautoriseerd : 24-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(38):1-678. doi: 10.3310/hta20380.
- Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017;17:200. doi: 10.1186/s12879-017-2301-4.
- CPT. Richtlijn Werkinstructie zetten en aflezen tuberculinehuidtest en de richtlijn Interferon Gamma Release Assays bij de diagnostiek van tuberculose. 2015.
- Duarte R, Campinha S, Cotter J, Rosa B, Varela P, Correia A, et al. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta reumatologica portuguesa.* 2012;37(3):253-9
- Haustein T, Ridout DA, Hartley JC, et al. The Likelihood of an Indeterminate Test Result from a Whole-Blood Interferon-Release Assay for the Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection in Children Correlates With Age and Immune Status. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28: 669673.
- Jonsson J, Westman A, Bruchfeld J. A borderline range for Quantiferon Gold In-Tube results. *PLoS One.* 2017 Nov 2;12(11):e0187313
- Mariette X, Baron G, Tubach F Werkinstructie zetten en aflezen tuberculinehuidtest en de richtlijn Interferon Gamma Release Assays bij de diagnostiek van tuberculose (CPT, 2015)., Liote F, Combe B, Miceli-Richard C, et al. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon gamma release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2012;71(11):1783-90
- Mir Viladrich I, Dauden Tello E, Solano-Lopez G, Lopez Longo FJ, Taxonera Samsó C, Sanchez Martinez P, et al. Consensus Document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment. *Archivos de Bronconeumologia.* 2016;52(1):36-45.
- Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Danish medical journal.* 2012;59(7):C4480.
- Sester M et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190(10):11681176
- Uzorka JW, Delfos NM, witte AMC et al. Tuberculosis after a borderline QuantiFERON result during screening before infliximab. *Eur Respir J* 2018 52: 1800913
- Uzorka JW, Bossink AWJ, Franken WPJ, et al. Borderline QuantiFERON results and the distinction between specific

responses and test variability. Tuberculosis (Edinb). 2018 Jul;111:102-108.

World Health Organization (2018). Latent tuberculosis infection updated and consolidated guidelines for programmatic management. ISBN 978-92-4-155023-9.



# Screening op latente tuberculose-infectie bij kinderen

## Uitgangsvraag

Waaruit dient de screening van latente tuberculose-infectie (LTBI) en tuberculose bij kinderen die immuunsuppressieve medicatie gaan krijgen te bestaan?

*De uitgangsvraag omvat de volgende deelvraag:*

1. Hoe ziet de risico-inventarisatie voor LTBI en tuberculose eruit?
2. Welke diagnostiek is aanbevolen?

## Aanbeveling

Screen alle *kinderen* die kandidaat zijn voor immuunsuppressieve medicatie op tuberculose en latente tuberculose-infectie (LTBI). De screening bestaat uit de volgende onderdelen:

1. risico-inventarisatievragenlijst

2a. patiënt **zonder** risicofactoren: doe een THT (Mantoux test) **óf** IGRA voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie. Voor BCG-gevaccineerde kinderen wordt een IGRA aangeraden.

2b. patiënt **met** mogelijk risicofactor(en): doe een THT én IGRA, en laat een X-thorax maken.

Overleg zo nodig over risicofactoren of testuitslagen met een tuberculose-deskundige (kinderarts infectioloog/immunoloog). Bij positieve testuitslagen of afwijkende thoraxfoto wordt doorverwezen naar een tuberculose-deskundige voor beoordeling starten (preventieve) behandeling.

## Inleiding

In principe wordt bij alle patiënten die immuunsuppressieve medicatie gaan krijgen zoals gedefinieerd in de Algemene inleiding gescreend op LTBI. Deze screening bestaat uit een risico-inventarisatie op LTBI, eerder niet of inadequaat behandelde tuberculose, of actieve tuberculose. Hiermee wordt een inschatting gemaakt van het risico op LTBI en/of het vaststellen van actieve tuberculose. Op basis van de risico-inventarisatie wordt bepaald welk diagnostisch vervolgtraject wordt ingezet.

Doel van deze module is invulling te geven aan waar de gehele screening (risico-inventarisatie en diagnostiek) bij kinderen die onder behandeling zijn van een kinderarts, en die gaan starten met immuunsuppressieve medicatie moet voldoen. Het voorgestelde screeningsbeleid voor kinderen wijkt af van dat voor volwassenen; dit wordt verder toegelicht in de Overwegingen.

## Conclusies

**GRADE: zeer laag**

De diagnostische accuratesse voor IGRA en THT (Mantoux test) voor het voorspellen of er een hoog of laag risico op LTBI of tuberculose is, is niet te beoordelen bij kinderen die gaan starten met immuunsuppressieve medicatie.

*Bronnen (Calzada-Hernández, 2015; Gabriele, 2017; Maritsi, 2011)*

## Samenvatting literatuur

### *Beschrijving studies*

Auguste (2016) voerde een uitgebreid systematisch literatuuronderzoek uit naar de accuratesse van commerciële IGRA (Quantiferon Gold In-tube test (QFT-GIT) of T.SPOT®.TB) en THT (Mantoux-test). Voor onze doelgroep (immuungecompromitteerde kinderen en kinderen die gaan starten met immuunsuppressieve medicatie) werd 1 studie geïnccludeerd (Maritsi, 2011). Deze studie werd uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk en vergeleek retrospectief de uitslagen van QFT-GIT met methoden die eerder waren gebruikt om tuberculose uit te sluiten voordat gestart kon worden met anti-TNF- $\alpha$ -therapie. De studie werd uitgevoerd bij 27 (data van 23) kinderen met reuma, die al infliximab gebruikten. De gemiddelde leeftijd was 8,9 (1,5 tot 13 jaar) en de BCG-vaccinatiegraad was 22%.

Gabriele (2017) vergeleek IGRA (QFT-GIT) met THT in het detecteren van LTBI in kinderen en adolescenten met reumatische ziekten in Griekenland (lage incidentie). De patiënten werden al behandeld met anti-reumatische medicatie, waaronder anti-TNF- $\alpha$ -therapie (42% van de patiënten). Patiënten werden geëxcludeerd als zij systemische corticosteroiden <1 maand kregen, conventionele disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD's) <6 maanden, of biologische DMARD's <3 maanden. IGRA en THT werden op dezelfde dag afgenomen. In totaal werden 79 kinderen (65% vrouw) geïnccludeerd. De mediane leeftijd was 12 jaar (IQR 6 jaar) en 30,4% was BCG gevaccineerd. Risicofactoren die meegenomen werden, waren kinderen of ouders afkomstig uit een land met een hoge incidentie van tuberculose, positieve THT bij broers of zussen, en een geschiedenis van tuberculose in de familie.

Calzada-Hernández (2015) voerde een retrospectieve studie uit in Spanje tussen 2004 en 2013. Het cohort bestond uit 221 patiënten jonger dan 18 jaar die behandeld werden met anti-TNF- $\alpha$ -therapie voor een variëteit aan inflammatoire ziekten. Na de eerste evaluatie werden patiënten iedere 3-6 maanden opnieuw klinisch geëvalueerd op tuberculose of LTBI. Alleen wanneer er symptomen van tuberculose waren of er een bewezen contact was geweest, werd een longfoto gemaakt en THT of IGRA uitgevoerd. Patiënten zonder risicofactoren werden aan het eind van de follow-up-periode eenmaal getest. De gemiddelde leeftijd was 6,8 jaar (IQR 2,7 – 11,0). De mediane periode van TNF- $\alpha$  gebruik was per patiënt 2,3 jaar (IQR 1,4 – 4,3). In totaal had 8% een BCG-litteken (allen afkomstig uit Zuid-Amerika of Marokko). De enige risicofactor voor tuberculose was immigratie uit een hoog-endemisch gebied.

### *Resultaten*

#### Diagnostische accuratesse bij kinderen: hoge of lage blootstelling

Maritsi (2011) vond in een kleine populatie (resultaten van 23 QFT-GIT's en 14 THT's) een sensitiviteit van 33,3% (95%CI 6,2, 79,2) voor de QFT-GIT, tegen een sensitiviteit van 0% (0,0, 56, 15) voor de THT. Specificiteit was voor beide testen 100% (95%CI voor QFT-GIT: 82,4, 100; 95%CI THT 74,1, 100). De NWW was bij de THT iets lager, namelijk 79% (95%CI 52,4, 92,4), vergeleken met de IGRA (90%; 95%CI 69,9, 97,2). De QFT-GIT gaf bij

8,7% van de testen een onduidelijke (indeterminate) uitslag.

In de studie van Gabriele (2017) had 93,7% van de kinderen een negatieve, 3,8% een positieve (n=3), en 2,5% (n=2) een indeterminate QFT-GIT. 2 van de 3 positief geteste kinderen had een risicofactor op LTBI (geschiedenis van tuberculose in de familie). De THT was positief voor 2,5% (n=2) en negatief voor 97,5% van de kinderen. De 2 positief geteste kinderen hadden geen risicofactoren voor LTBI. De 'helft' (n=1) testte zowel op de THT als de IGRA positief. Geen van de kinderen had na 2 jaar klinische of radiologische tekenen van tuberculose. Leeftijd had geen significant effect op het mitogeen-geïnduceerd IFN- $\gamma$  level.

In de studie van Calzada-Hernández (2015) werd 1,4% (3 van de 221 patiënten, 95%CI 0,4, 4,2;) gediagnosticeerd met LTBI. THT was in 1 geval positief, QFT-G was positief in alle gevallen. Deze patiënten hadden geen risicofactor voor LTBI. De X-thorax was normaal bij alle kinderen van wie een X-thorax beschikbaar was (n=212). Gedurende de follow-upperiode (614 patiëntjaren) ontwikkelde geen van de kinderen tuberculose.

### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht start op het niveau 'laag' gezien het observationele karakter van de studies. Door aftrek vanwege imprecisie (gering aantal patiënten en gevallen van tuberculose) wordt de bewijskracht zeer laag.

## **Zoeken en selecteren**

Bij deze uitgangsvraag is de systematisch literatuuronderzoek gebruikt uit de module Diagnostische testen voor latente tuberculose-infectie (verwijzing). Het systematische literatuuronderzoek richtte zich op de diagnostische accuratesse van de twee beschikbare diagnostische testen, namelijk de tuberculinehuidtest (THT, ofwel Mantoux test) en de Interferon Gamma Release Assays (IGRA). Uit het literatuuronderzoek kwam 1 geschikt review (Auguste, 2016). Daarnaast leverde de werkgroep nog 2 publicaties (Gabriele, 2017; Calzada-Hernández, 2015) aan van studies gedaan bij kinderen. Deze zijn ook meegenomen in de literatuuranalyse.

## **Overwegingen**

Alle patiënten onder behandeling van een kinderarts moeten voorafgaand aan de start met immuunsuppressieve medicatie (zie Algemene inleiding) gescreend worden op tuberculose en LTBI, omdat ook bij hen door deze medicatie de ziekte actief kan worden en zeer ernstig kan verlopen.

Het voorgestelde screeningsbeleid voor kinderen wijkt wel af van dat voor volwassenen. De diagnostiek om tuberculose uit te sluiten is lastiger dan bij volwassenen (Marais, 2014). Dit heeft om te beginnen te maken met beeldvormende technieken die weinig specifiek zijn. Leeftijd speelt een voorname rol in de expressie van de ziekte. Waar (immuuncompetente) volwassenen vaak te maken krijgen met primaire long-parenchymateuze ziekte, komt dit bij kinderen veel minder voor. Bij de IGRA is er een wat grotere kans op indeterminate testuitslagen vanwege onvoldoende IFN-gamma respons op de positieve (mitogeen) controle, met name bij kinderen jonger dan 5 jaar (Tebruegge, 2014). De kans op LTBI is weliswaar kleiner dan bij volwassenen (omdat ze jonger zijn hebben ze minder expositietijd), maar het risico op het ontwikkelen van tuberculose na (recente) infectie is hoger. De consequenties van het missen van een tuberculose of LTBI heeft bij kinderen ernstigere

gevolgen vanwege de kwetsbaarheid en de nog lange levensverwachting. Daarom spelen THT en IGRA een belangrijker rol in het diagnostische traject van LTBI, en indirect (aanvullend) van tuberculose, bij kinderen dan bij volwassenen.

Er is weinig bewijs voor de diagnostische accuratesse van THT (Mantoux) of IGRA bij kinderen die gaan starten met immuunsuppressieve medicatie of die deze medicatie al gebruiken. Dit komt onder meer door de zeer lage aantallen LTBI vóór behandeling met immuunsuppressiva, de heterogeniteit van de bestudeerde populaties en het niet ontwikkelen van tuberculose tijdens of na behandeling in de genoemde studies. De reviews van Mandalakas (2011) en Auguste (2016) zien bij gezonde kinderen geen verschil in performance tussen de QFT-GIT en TST 5 mm, de in onze setting gebruikte afkapwaarde. De QFT-GIT lijkt iets beter dan de TST 10 mm in het voorspellen van LTBI (Auguste, 2016; Maritsi, 2011). Ofschoon de getallen klein waren bleek uit de studies van Maritsi (2011) en Gabriele (2017), dat bekende risicofactoren niet voorspellend waren voor positieve testuitslagen.

De keuze, voorafgaand aan immuunsuppressieve therapie, wel een risicoprofiel middels een eenvoudige vragenlijst te bepalen en afhankelijk daarvan 1 óf 2 diagnostische testen en een X-thorax te doen, is afgeleid uit bovenstaande overwegingen. Het zou goed zijn wanneer deze vragenlijst in klinische setting prospectief gevalideerd wordt om uit te kunnen maken of er congruentie is met de uitslagen van THT of IGRA.

Om risicofactoren voor tuberculose en LTBI in kaart te brengen, is een specifieke risico-inventarisatievragenlijst voor kinderen ontwikkeld (verwijzing). Indien op alle vragen negatief geantwoord kan worden, wordt aanbevolen een THT óf IGRA - bij BCG-gevaccineerde kinderen wordt een IGRA aangeraden - te verrichten. Indien de gebruikte test een negatieve uitslag heeft, kan gestart worden met immuunsuppressieve medicatie. Bij een positieve uitslag dient het kind te worden doorverwezen naar een specialist op het gebied van tuberculose, zoals een kinderarts-infectioloog/-immunoloog.

Wanneer een patiënt tenminste één risicofactor heeft, wordt aanbevolen om zowel een THT en IGRA te doen. Duaal testen wordt aanbevolen omdat onduidelijk is welke test een betere diagnostische accuratesse heeft, de uitslagen niet geheel congruent hoeven te zijn en om zo min mogelijk gevallen van LTBI te missen (streven naar hoge sensitiviteit). Dit advies sluit aan bij internationale consensus statements (Solovic, 2010). Ook dient een X-thorax gemaakt te worden om actieve intrathoracale tuberculose en andere aandoeningen uit te sluiten. Over de risicofactoren en uitslagen kan overlegd worden met een tuberculosedeskundige (zoals een kinderarts-infectioloog). Bij een positieve testuitslag, wordt er doorverwezen naar een tuberculose-deskundige.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-04-2019

Laatst geautoriseerd : 24-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are

immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(38):1-678. doi: 10.3310/hta20380.

Gabriele F, Trachana M, Simitsopoulou M, et al. Performance of QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay in children receiving disease modifying anti-rheumatic drugs. *World J Pediatr* 2017;13(5):472-478.

Maritsi D, Al-Obadi M, Brogan PA, et al. The performance of Quantiferon TB Gold In-Tube as a screening tool in paediatric rheumatology prior to initiation of infliximab: a single centres experience. *Rheumatol.* 2011;50:5171

Calzada- Hernández, Anton-López J, Bou-Torrent R, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF $\alpha$  drugs: a cohort study. 2015; 13(54).

Tebruegge M, de Graaf H, Sukhtankar P, et al. Extremes of Age Are Associated with Indeterminate QuantiFERON-TB Gold Assay Results. *Journal of Clinical Microbiology.* 2014; 52(7): 2694-97.

Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, et al. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Aug;15(8):1018-32.

Marais BJ. Tuberculosis in children. 2014 *Journal of Paediatrics and Child Health* 50 (2014) 759-767

Solovic I. et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. 2010. *Eur Respir J*; 36: 1185-1206

## Behandeling van latente tuberculose-infectie (LTBI)

### Uitgangsvraag

Hoe ziet de behandeling eruit van patiënten met een aannemelijke latente tuberculose-infectie (LTBI) voor het starten met behandeling met immuunsuppressieve medicatie?

### Aanbeveling

*Behandeling van LTBI en tuberculose valt buiten het bestek van deze richtlijn. De onderstaande aanbevelingen zijn overgenomen uit de richtlijn Behandeling latente tuberculose-infectie (KNCV/CPT, 2015), het NVALT statement Tuberculose en Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF- $\alpha$ ) blokkerende therapie (2014) en de richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose (NVALT, 2014). Voor de onderbouwing van de aanbevelingen wordt verwezen naar de betreffende richtlijnen.*

De behandeling van een LTBI bij een persoon met een (verwachte) ernstige verminderde cellulaire immuniteit, dient te bestaan uit:

- 9 maanden isoniazide (9H) dagelijks, of;
- 4 maanden isoniazide en rifampicine (4HR) dagelijks, of;
- 4 maanden rifampicine (4R) dagelijks (bij het vermoeden op isoniazide-resistentie en/of intolerantie), of;
- 3 maanden wekelijks rifapentine en isoniazide (3Rpt-H) onder direct observed treatment (DOT) \*

\* Rifapentine is nog niet geregistreerd in de Europese Unie.

Bij voorkeur wordt de immuunsuppressieve medicatie een maand na afronding van de profylactische behandeling gestart om interacties te voorkomen. Indien er noodzaak is om eerder te starten, kan er overlegd worden met de tuberculose-deskundige.

Indien eerdere start met immuunsuppressiva noodzakelijk is, dan wordt geadviseerd pas te starten na ten minste één tot twee maanden preventieve LTBI-behandeling.

Voor meer informatie wordt verwezen naar de richtlijn Behandeling latente tuberculose-infectie (CPT, 2015).

De medicatie die wordt gebruikt voor behandeling van LTBI of tuberculose bij kinderen verschilt niet wezenlijk van volwassenen. De dosering wordt berekend aan de hand van lichaamsgewicht, waarbij de totale volwassen dosering niet wordt overschreden.

*Overgenomen uit de NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose (2014)*

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-04-2019

Laatst geautoriseerd : 24-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S, Wallis RS, Sotgiu G, Schölvinc EH, Goletti D, Zellweger JP, Diel R, Carmona L, Bartalesi F, Ravn P, Bossink A, Duarte R, Erkens C, Clark J, Migliori GB, Lange C. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010;36(5):1185-206. doi: 10.1183/09031936.00028510. Epub 2010 Jun 7. PubMed PMID: 20530046.

CPT-richtlijn Behandeling latente tuberculose-infectie (2015).

NVALT statement Tuberculose en TNF-a blokkerende therapie (2014).

Richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose (NVALT, 2015).

# Organisatie van zorg bij Tuberculosescreening immuunsuppressieva

## Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de organisatie van zorg rondom de tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie te worden georganiseerd?

*Deze vraag omvat de volgende onderwerpen:*

1. randvoorwaarden voor een goede organisatie omtrent de risico-inventarisatie en diagnostiek voor latente tuberculose-infectie;
2. communicatie tussen zorgverleners;
3. patiëntenvoorlichting;
4. Nederlands Tuberculose Register.

## Aanbeveling

Vul de vragenlijst in ten behoeve van risico-inventarisatie in samenspraak met een arts, verpleegkundige of verpleegkundig specialist. Voorwaarden hierbij zijn:

- Verpleegkundige en/of verpleegkundig specialist dienen te zijn bijgeschoold in de diagnostiek van LTBI en tuberculose met speciale aandacht voor patiënten met een immuungecompromitteerde status.
- Mogelijkheid om gebruik te maken van een zogenaamde tolkentelefoon bij niet Nederlandsprekende patiënten.

Een instelling dient te beschikken over geschoold personeel voor het zetten en aflezen van een tuberculinehuidtest (THT of Mantoux-test) en voor het afnemen van bloedsamples voor IGRA-testen of hiervoor te kunnen doorverwijzen.

Maak locoregionale afspraken over de zorgketen tussen tuberculosedeskundigen en voorschrijvers van immuunsuppressieve medicatie.

De hoofdbehandelaar is eindverantwoordelijkheid voor het gehele proces van de risico-inventarisatie, advisering en eventueel ook de behandeling van tuberculose of LTBI.

Kwaliteit van de uitvoering, interpretatie en adequate documentatie van de diagnostische testen en eventuele behandeling worden door een hoofdbehandelaar bewaakt.

De hoofdbehandelaar meldt de patiënt met LTBI (vrijwillig) of tuberculose (verplicht) bij de GGD aan en geeft beleidsadvies aan de verwijzer. Daarnaast wordt aanbevolen surveillance van LTBI bij patiënten die immuunsuppressieve medicatie gaan gebruiken, te registreren in het Nederlands Tuberculose Register.

De patiënt dient voor de registratie van de LTBI en de gegevens van de surveillance geïnformeerd te worden en toestemming te geven.



Licht patiënten uitvoerig voor over de combinatie van immuunsuppressieve medicatie met LTBI en tuberculose. De volgende punten zouden ten minste besproken moeten worden:

- Bepaalde groepen mensen hebben een verhoogd risico ooit te zijn besmet met *M. tuberculosis*. Ook zonder ziekteverschijnselen lopen zij het risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose als hun afweer vermindert, bijvoorbeeld door het gebruik van immuunsuppressiva.
- Indien er aanwijzingen zijn voor LBTI of tuberculose, zal er gestart worden met een behandeling hiervoor.
- Patiënten moeten medisch advies inwinnen als ze klachten en/of symptomen hebben die mogelijk op tuberculose wijzen (bijvoorbeeld aanhoudende hoest, vermageren/ gewichtsverlies, lage koorts) tijdens of na de behandeling met immuunsuppressiva.

### *Vaccinaties en reisvoorlichting*

Leg aan iedere patiënt uit dat vaccinatie met het BCG-vaccin contra-geïndiceerd is bij het gebruik van immuunsuppressieve therapie.

Adviseer patiënten die een reis plannen om (laagdrempelig) reisadvies te halen bij een travelclinic van een GGD of ziekenhuis over de mogelijke risico's op besmetting en preventieve maatregelen.

*Zie ook de Landelijke adviezen voor vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen (RIVM, 2018).*

## **Inleiding**

Bij alle patiënten die in aanmerking komen voor immuunsuppressieve medicatie, zoals gedefinieerd in de Algemene inleiding, wordt een X-thorax gemaakt en in samenspraak met een verpleegkundige of verpleegkundig specialist vullen zij een vragenlijst in ten behoeve van risico-inventarisatie. De risico-inventarisatie vraagt een tijdsinvestering en vereist een deskundig oordeel van de vragensteller. Afhankelijk van de uitslagen van de risico-inventarisatie wordt de patiënt zo nodig voor aanvullende diagnostiek of behandeling doorverwezen. Aanvullende diagnostische testen zijn de tuberculinehuidtest (THT/Mantoux-test) en de Interferon Gamma Release Assay (IGRA).

Doel van deze module is (rand)voorwaarden schetsen en aanbevelingen geven over de organisatie van de risico-inventarisatie en de eventuele aanvullende diagnostische testen, hoe de communicatie tussen zorgverleners moet verlopen, en hoe de opzet van patiëntenvoorlichting eruitziet.

## **Samenvatting literatuur**

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht, omdat er verwacht werd geen studies te vinden die antwoord geven op de vraag, specifiek voor de Nederlandse situatie. Er worden dan ook geen conclusies vermeld. De aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet-systematisch literatuuronderzoek.

## **Overwegingen**

## 1 Randvoorwaarden voor de risico-inventarisatie en diagnostische testen

*Uitgangsvraag: Wat zijn de randvoorwaarden voor optimale organisatie van de risico-inventarisatie en aanvullende diagnostiek?*

Conform de aanbevelingen in de huidige richtlijn krijgen alle patiënten voorafgaand aan immuunsuppressieve therapie een röntgenscreening van de thorax en een risico-inventarisatie op besmetting met tuberculose (bij kinderen volgt de röntgenscreening van de thorax pas indien er risicofactoren aanwezig zijn). Het voornaamste doel van de röntgenscreening is, naast het uitsluiten van actieve pulmonale tuberculose, de zorgverlener tekenen van doorgemaakte pulmonale tuberculose zoals (minimale) verkalking, fibrosering of pleuraverdikking onder de aandacht te brengen. Het doel van risico-inventarisatie is selectie van de patiënten met zeer hoog en zeer laag risico op tuberculosebesmetting. Voor een betrouwbare gegevensanalyse wordt de risico-inventarisatie bij voorkeur uitgevoerd door een verpleegkundig specialist of een verpleegkundige die is bijgeschoold in de diagnostiek van LTBI en tuberculose. Om ook de risico-inventarisatievragenlijst te kunnen gebruiken bij niet Nederlandssprekende patiënten, moet het mogelijk zijn gebruik te maken van een zogenaamde tolkentelefoon.

## 2 Communicatie tussen zorgverleners

*Uitgangsvraag: Aan welke organisatorische voorwaarden dient te worden voldaan voor de optimale communicatie tussen de hulpverleners?*

Het uitgebreide aantal zorgverleners die betrokken zijn bij het screeningsproces, vereist een transparante en duidelijke communicatie omtrent coördinatie en uitvoering van de zorg, ten voordele voor de patiënt. Bij een ontbreken van evidence over de afspraken tussen verschillende zorgverleners in de zorgketen wordt aangenomen dat er bij de multidisciplinaire en tegelijkertijd specialistische aanpak goede afspraken gemaakt worden tussen de verschillende zorgverleners. Goede communicatie tussen de disciplines moet voorkomen dat de patiënten gebrek aan continuïteit ervaren en het daarbij behorende gevoel van de versnippering van de zorg.

Ter voorkoming van knelpunten op organisatorisch vlak is nauwe samenwerking tussen verschillende zorgverleners en tussen de nul-/eerste- en tweedelijnszorg van essentieel belang. Hierover moeten door de tuberculosecoördinator, arts-microbioloog en arts-tuberculosebestrijding van de GGD, locoregionaal afspraken gemaakt worden, in samenspraak met de diverse voorschrijvers van immuunsuppressieve medicatie.

Afspraken over de risico-inventarisatieprocedure moeten lokaal gemaakt worden. Patiënten bij wie het risico op LTBI bij de risico-inventarisatie middels een risicoscreeningsvragenlijst zeer laag is, worden niet verder getest. Voor patiënten die een risico hebben op LTBI geldt dat de voorschrijver van immuunsuppressieve medicatie de diagnostische testen kan aanvragen en beoordelen wanneer dit zo is afgesproken binnen het lokale tuberculose-overleg. Patiënten met een (zeer) hoog risico op tuberculose of LTBI, worden doorverwezen naar een tuberculose-deskundige (longarts, arts tuberculosebestrijding of arts met een ervaring in de diagnostiek en/of behandeling van LTBI of tuberculose).

## 3 Patiëntenvoorlichting

*Uitgangsvraag: Op welke wijze dient de patiënt te worden voorgelicht over zijn behandeling en mogelijke risico's rondom gebruik van immuunsuppressieve medicatie?*

### *Algemene voorlichting*

De mogelijkheid van besmetting met en het ontwikkelen van tuberculose onder gebruik van immuunsuppressieve medicatie vraagt extra alertheid van zorgverleners. De patiënten dienen inzicht in hun ziekte en kennis over de effecten van de medicatie te verwerven. Hierbij speelt helder voorlichtingsmateriaal een belangrijke rol.

Het verdient de aanbeveling om bij patiënten die waarschijnlijk op termijn starten met immuunsuppressieve medicatie die de kans op reactivatie van LTBI vergroten, zo vroeg mogelijk na te gaan of zij risico hebben gelopen op een tuberculosebesmetting. Iedere patiënt dient uitleg te krijgen over het effect van immuunsuppressiva op het immuunsysteem en de kans op het ontwikkelen van actieve tuberculose door reactivatie van een LTBI, en het risico op besmetting. Ook hoort aan de patiënt gemeld te worden dat bepaalde groepen mensen, zoals sommige immigranten of werkers in de gezondheidszorg, een verhoogd risico hebben ooit te zijn besmet met *M. tuberculosis*.

De behandeling van LTBI voorafgaand de start met immuunsuppressiva dient door of in overleg met een tuberculose-behandelaar worden gestart. Deze zal met de patiënt de verschillende opties doornemen en starten. Wanneer LTBI of actieve tuberculose wordt gevonden, dient er nog niet gestart te worden met de immuunsuppressieve medicatie. Dit zal in overleg met de tuberculose-behandelaar worden gedaan, bij voorkeur na voltooiën van de preventieve behandeling maar indien dringend gewenst één tot twee maanden na de start van een preventieve behandeling. Alle patiënten dienen ook geïnformeerd te worden dat zij medisch advies moeten inwinnen als klachten en/of symptomen die mogelijk op tuberculose wijzen (bijvoorbeeld aanhoudende hoest, vermageren/ gewichtsverlies, lage koorts) optreden tijdens of na de behandeling met immuunsuppressiva.

### *Vaccinaties en reisvoorlichting*

Het is verstandig om iedere patiënt die met immuunsuppressiva gaat starten uit te leggen dat toekomstige vaccinaties door hun immuunsuppressiva beïnvloed worden of soms zelfs gecontra-indiceerd zijn (in het geval van levend verzwakte vaccins zoals het BCG-vaccin). Indien er al plannen zijn voor verre reizen (de tropen) wordt dringend verzocht om een consult aan te vragen bij een travelclinic van een GGD of ziekenhuis. Vaccinatie met BCG voorafgaande aan behandeling met immuunsuppressieve medicatie wordt niet aangeraden (richtlijn Reizigers en tbc). BCG vaccinatie is gecontra-indiceerd als iemand al immuunsuppressiva gebruikt.

Patiënten die immuunsuppressieve medicatie gebruiken of gaan gebruiken, en die van plan zijn te reizen naar gebieden die hoogendemisch zijn voor tuberculose, dienen te worden gewezen op de verhoogde risico's op infecties zoals tuberculose, en, in geval van infectie met *M. tuberculosis*, een verhoogd risico op progressie naar de actieve ziekte. Dit geldt zeker indien het langdurige reizen betreft en/of gezondheidszorginstellingen zullen worden bezocht. Bij een reisadvies dient ook de incidentie van resistente tuberculosestammen, met name multiresistente tuberculosestammen (dat wil zeggen minimaal resistent voor isoniazide en rifampicine) in het voorgenomen reisdoel te worden meegewogen.

### 4 Nederlands Tuberculose Register

Gegevens van tuberculosepatiënten en tuberculose-infectie in Nederland, inclusief resultaten van de behandeling, worden in het Nederlands Tuberculose Register (NTR) vastgelegd. De melding van tuberculose

valt onder de Wet Publieke Gezondheid voor de wettelijk verplichte melding van infectieziekten en is geïntegreerd met de vrijwillige registratie van onderdelen van het NTR voor tuberculose en LTBI. NTR is een toegankelijke, geanonimiseerde, actuele database dat door het RIVM-Cib wordt beheerd. Het NTR is deels gebaseerd op de vrijwillige medewerking van behandelaars in ziekenhuizen en GGD-en. De afdelingen tuberculosebestrijding van de GGD melden en verzamelen gegevens over de diagnose van tuberculose en LTBI en het behandelresultaat in een centraal online datasysteem (Osiris-NTR). Voor dit deel van de gegevensverzameling is toestemming van de patiënt vereist.

De doelstellingen van het NTR zijn:

- Surveillance van tuberculose in Nederland
  - trends analyseren;
  - risicogroepen identificeren;
  - transmissie monitoren;
  - interventies evalueren.
- Het verschaffen van informatie voor regionale en landelijke beleidsevaluatie en beleidsadvies
  - het verschaffen van informatie voor wetenschappelijk onderzoek en onderwijs;
  - kwaliteitsbewaking van de landelijke tuberculosebestrijding.

De NTR kan bijdragen aan het krijgen van een beter inzicht in de (kosten)effectiviteit en operationaliteit van deze richtlijn (zie ook het Implementatieplan).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-04-2019

Laatst geautoriseerd : 24-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.