



RICHTLIJN DIAGNOSTIEK (LATENTE) TUBERCULOSE- INFECTIE (LTBI)



Werkgroep Diagnostiek LTBI - Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding

Samenstelling werkgroep

Dr. O.W. Akkerman, longarts UMCG, (namens NVALT)

Dr. S.M. Arend, internist-infectioloog LUMC

Dr. C.G.M. Erkens, arts maatschappij & gezondheid, consulent KNCV Tuberculosefonds, secretaris

Dr. S. Kik, senior-epidemioloog KNCV Tuberculosefonds

Dr. B. Mulder, arts-microbioloog, afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten CWZ Nijmegen (namens NVMM)

Mw. R.I.N. van Nispen -Dobrescu, arts maatschappij & gezondheid GGD West-Brabant

Dr. E.H. Schölvinc, kinderarts-infectioloog/immunoloog UMCG/BKZ (namens NVK)

Mw. S. Toumanian, arts maatschappij & gezondheid GGD Regio Twente, voorzitter

Alle leden van de IGRA-werkgroep zijn onafhankelijk, zonder belangenconflicten of financiële belangen.

De richtlijn is bedoeld voor artsen die betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling van (latente) tuberculose-infectie, zoals artsen M & G tuberculosebestrijding en longartsen werkzaam op een GGD, en klinisch werkzame artsen (longartsen, internisten(-infectiologen) en kinderartsen) De richtlijn is ook informatief voor de artsen microbiologen, huisartsen en bedrijfsartsen.

Bij de totstandkoming van deze richtlijn is gebruik gemaakt van Canadese, CDC en NICE-richtlijnen omtrent diagnostiek bij LTBI en tuberculose.

Deze richtlijn werd besproken en vastgesteld door de CPT-vergadering van 28 september 2018. De richtlijn is geaccordeerd door de NVALT en de NVK.

Revisie September 2023

INHOUD

<u>Lijst met afkortingen en verklaringen</u>	4
<u>Aanbevelingen</u>	5
<u>1. Inleiding</u>	
1.1 <u>Doel richtlijn</u>	8
1.2 <u>Werkwijze van de werkgroep</u>	8
1.3 <u>Indeling van literatuur naar de mate van bewijs</u>	8
1.4 <u>Indeling van de richtlijn diagnostiek LTBI</u>	9
<u>2. Wat is latente tbc-infectie?</u>	10
<u>3. Doelgroepen voor screenen op LTBI</u>	11
<u>4. Welke testen zijn beschikbaar en wat zijn de eigenschappen van deze testen?</u>	12
4.1 <u>Tuberculinehuidtest</u>	12
4.2 <u>Interferon gamma release assays (IGRA)</u>	16
4.3 <u>Interpretatie van de testuitslagen</u>	19
4.4 <u>Wat zijn de voor- en nadelen van de verschillende testen?</u>	20
4.5 <u>Samenvatting en algemene aanbevelingen met betrekking tot de LTBI testen</u>	22
<u>5. Diagnose van LTBI in specifieke groepen</u>	23
5.1 <u>Diagnose van LTBI bij jonge kinderen</u>	23
5.2 <u>Diagnose van LTBI bij immuungecompromitteerde personen na expositie aan tuberculose</u>	25
5.3 <u>Periodieke screening</u>	27
<u>6. Hoe moeten de testen in de verschillende doelgroepen worden gebruikt?</u>	29
6.1 <u>Kosten, efficiëntie en effectiviteit overwegingen</u>	30
6.2 <u>Stroomschema's per doelgroep</u>	31
<u>Referenties</u>	37
<u>Annex 1 Afkapwaarden van IGRA en definitie van dubieuze uitslagen</u>	45
<u>Annex 2 Toelichting positieve en negatieve voorspellende waarde</u>	46
<u>Annex 3 Werkwijze afnemen van IGRA testen</u>	49

Lijst met afkortingen en verklaringen

BCG:	Bacillus Calmette Guérin
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
CPT:	Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
IGRA:	Interferon-Gamma Release Assay (verschillende QFT testen en Elispot)
HIV:	Humaan Immunodeficiëntie Virus
LTBI:	Latente tuberculose-infectie
NICE:	National Institute for Health and Clinical Excellence
NTM:	Niet-tuberculeuze mycobacteriën
NVALT:	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVK:	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVMM:	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
QFT-G:	QuantiFERON®-TB Gold
QFT-GIT:	QuantiFERON®-TB Gold In-Tube
QFT- Plus	QuantiFERON®-TB Plus
TBC:	Tuberculose
THT:	Tuberculinehuidtest (reactie van Mantoux)
TNF- α :	Tumor necrosis factor-alfa
<i>M. tuberculosis complex</i> :	De mycobacteriën van het <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> zijn <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis BCG</i> , <i>M. canettii</i> , <i>M. caprae</i> , <i>M. microti</i> , <i>M. pinnipedii</i> , <i>M. orygis</i> en <i>M. mungii</i>

Aanbevelingen

Hoofdstuk 4: Welke testen zijn beschikbaar en wat zijn de eigenschappen van deze testen?

Algemene aanbevelingen

1. Voor screening op LTBI kunnen zowel de THT als IGRA testen gebruikt worden (Niveau 2)
2. Bij THT ≥ 5 of 10 mm (afhankelijk van de voor-afkants op recente infectie met *M. tuberculosis*) of positieve IGRA moet actieve tuberculose uitgesloten worden alvorens de diagnose LTBI gesteld kan worden (Niveau 2).
3. Bij een lage voorafkants op recente infectie met *M. tuberculosis* (verwachte prevalentie $< 10\%$) is het zinvol een positieve THT-reactie (5 mm of 10 mm of meer) te bevestigen met een IGRA (Niveau 3).
4. Ter voorkoming van boosting van de IGRA reactie door THT is het zinvol de vervolg IGRA binnen 3 dagen na het zetten van de THT af te nemen (Niveau 3).
5. Voorafgaand aan screening op LTBI is het zinvol factoren die bijdragen aan een anergische respons anamnestic vast te leggen: symptomen passend bij actieve tuberculose, immuunsuppressieve aandoeningen en medicatie, ernstige comorbiditeit, recente vaccinatie met levend verzwakt vaccin of virale infecties (Niveau 4).

Aanbevelingen NVMM richtlijn

6. Afhankelijk van de klinische en epidemiologische context en andere beschikbare informatie dient in overweging genomen te worden de test te herhalen wanneer waarden binnen het zogenoemde grijze gebied (0.20-0.70 IU/ml) worden vastgesteld (Niveau 3).
7. Bij indeterminate uitslagen van de IGRA dient het onderzoek te worden herhaald (Niveau 4).
8. Bij de interpretatie van de testen is het aanbevolen naast de dichotome uitslag (positief/negatief) ook de kwantitatieve resultaten in beschouwing te nemen (Niveau 4).

Hoofdstuk 5: Diagnose van LTBI in specifieke groepen

5.1 Diagnose van LTBI bij jonge kinderen (<5 jaar)

1. De kans op een indeterminate uitslag van IGRA is hoger bij kinderen jonger dan 5 jaar dan bij kinderen ouder dan 5 jaar (Niveau 2)
2. Voor initiële screening op LTBI van kinderen jonger dan 5 jaar kunnen zowel de THT als IGRA testen gebruikt worden (Niveau 2)
3. Een positieve IGRA uitslag bij kinderen jonger dan 5 jaar moet beschouwd worden als een bewijs van een infectie met *M. tuberculosis complex* (Niveau 4)
4. Bij niet BCG-gevaccineerde tbc-contacten < 5 jaar moet een THT ≥ 10 mm beschouwd worden als een bewijs van infectie met *M. tuberculosis complex*. De toegevoegde waarde van IGRA is klein. (Niveau 4)
5. Bij BCG-gevaccineerde tbc-contacten < 5 jaar moet een THT ≥ 15 mm beschouwd worden als een bewijs van infectie met *M. tuberculosis complex*. De toegevoegde waarde van IGRA is klein. (Niveau 4)

5.2 Diagnose van LTBI bij immuungecompromitteerde personen na expositie aan tuberculose

1. Voor de diagnostiek van (latente) tbc-infectie bij immuungecompromitteerde personen wordt aanbevolen de sensitiviteit van de beschikbare testen te verhogen door zowel THT als IGRA te bepalen. Indien een van beide testen positief is moet dit beschouwd worden als een bewijs van een infectie met *M. tuberculosis complex* [Niveau 3]
2. Bij immuungecompromitteerde personen met een hoge waarschijnlijkheid van expositie dient bij uitslagen net onder de afkapwaarde van de QFT (0,20-0,35 IU/l) en de T-Spot.TB (5-7 spots) de diagnose LTBI overwogen te worden. (Niveau 4)
3. Bij immuungecompromitteerde personen met een hoge waarschijnlijkheid van expositie sluit negatieve diagnostiek LTBI niet uit (Niveau 4) en dient een primaire preventieve behandeling overwogen te worden.

5.3 Periodieke screening

1. Ingeval van seriële testen en een lage voorafkans op tbc-infectie (zoals bij periodieke screening van professionals) dienen omslagen rond de diagnostische drempelwaarden met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd (Niveau 3).
2. Bij een lage voorafkans op LTBI (<10%) kan bij immunocompetente personen de kans op fout-positieve uitslagen van IGRA ook worden verminderd door een 2-staps benadering door eerst een THT te doen en bij een THT-reactie ≥ 10 mm te testen met een IGRA. De uitslag van de IGRA is doorslaggevend voor het bewijs van een infectie met *M. tuberculosis complex* (Niveau 4)
3. Conform de adviezen van de fabrikant, dient een uitslag van de QFT ≥ 0.35 IU/ml als bewijzend voor een immuunreactie tegen *M. tuberculosis* worden beschouwd (positief).
4. Bij periodieke screening vanwege een beroepsmatig verhoogd risico bij immunocompetente personen kan een onderscheid worden gemaakt op basis van BCG status:
 - indien BCG ongevaccineerd: periodieke screening met primair THT, indien 10 mm of meer gevolgd door IGRA.
 - indien BCG gevaccineerd: overweeg om uitsluitend met IGRA te screenen vanwege de beperkte waarde van de THT door de grote kans op THT boosting.
5. De [NVMM-richtlijn](#) beveelt aan bij serieel testen in immunocompetente volwassenen op basis van de huidige literatuur het gebied 0,20 IU/ml tot 0,70 IU/ml in de QFT-GIT als grijs gebied te beschouwen waarbij rekening gehouden dient te worden met mogelijke spontane conversie en reversie.

Hoofdstuk 6: Hoe moeten de testen in de verschillende doelgroepen worden gebruikt?

1. Bij de diagnostiek van LTBI in groepen met een relatief lage voorafkans op recente infectie met *M. tuberculosis complex* is een hoge specificiteit van de initiële test wenselijk. Bij gezonde personen met een THT <10mm en zonder recent gedocumenteerd tbc-contact kan een infectie met *M. tuberculosis* als onwaarschijnlijk worden beschouwd.
2. Tbc-contacten en immigranten uit hoog-endemische landen hebben hoge kans op een positieve THT-reactie (ook wanneer een afkappunt van 10mm wordt aangehouden). Uit oogpunt van klantvriendelijkheid en efficiëntie kan men overwegen deze groepen direct te screenen met IGRA. Bij kinderen <5 jaar dienen daarbij de voor- en nadelen van een bloedafname in beschouwing genomen te worden.
3. Bij eersterings tbc-contacten, niet BCG-gevaccineerde kinderen jonger dan 5 jaar en immuungecompromitteerden dient een afkappunt van de THT voorafgaande aan IGRA van 5mm gehanteerd worden.
4. Bij een (relatief) lage voorafkans op recente tbc-infectie, te weten: screening van gezondheidswerkers (en andere beroepsmatige risicogroepen), reizigers en immigranten (inclusief BCG-gevaccineerde kinderen < 5 jaar) kan een afkappunt van de THT van 10mm voorafgaande aan IGRA en X-thorax gehanteerd worden.
5. Boven de afkapwaarden voor de THT dient de diagnose LTBI en/of actieve tuberculose met een IGRA en X-thorax bevestigd c.q. uitgesloten te worden.

Tabel: Afkappunten voor THT-reactie

	jonger dan 5 jaar		5 jaar en	immuun-
	geen BCG	BCG	ouder*#	gecompromitteerden*
<i>Afkappunten voor THT-reactie bewijzend voor LTBI</i>				
Alle indicaties	10 mm	15 mm	n.v.t.	5 mm
<i>Afkappunten voor THT-reactie voorafgaande aan X-thorax en IGRA</i>				
Tbc-contactonderzoek	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm
Eenmalig of periodiek onderzoek	5 mm	10 mm	10 mm	5 mm

*ongeacht BCG #uitslag van de IGRA is doorslaggevend;

1. Inleiding

In landen met een lage tbc-incidentie zoals Nederland is de tbc-bestrijding naast het opsporen en behandelen van tuberculose (tbc) ook gericht op het opsporen en behandelen van latente tbc-infecties (LTBI). Hiermee wordt beoogd zowel nieuwe gevallen van tuberculose als verdere transmissie te voorkomen. De screening op LTBI dient hiermee zowel een individueel belang (namelijk het voorkomen van actieve tuberculose) als een volksgezondheidsbelang (het voorkomen van nieuwe besmettelijke bronnen en verdere verspreiding van tuberculose). Het individuele belang staat voorop: de voordelen voor het individu dienen op te wegen tegen de nadelen en dienen te allen tijde zorgvuldig te worden afgewogen(2).

1.1 Doel richtlijn

De diagnostiek van LTBI is complex en vereist inzicht in i) de epidemiologie van tuberculose, ii) de kans op het ontwikkelen van tuberculose van de individuele patiënt in relatie tot de mate van expositie en iii) de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde van de beschikbare testen.

Deze richtlijn biedt een overzicht van de wetenschappelijke inzichten met betrekking tot de diagnostiek van infectie met *M. tuberculosis* bij personen die gescreend worden naar aanleiding van een reële kans op blootstelling. Op grond van deze wetenschappelijke inzichten zijn aanbevelingen opgesteld met betrekking tot de toepassing en de interpretatie van de diagnostische testen. De richtlijn is bedoeld voor artsen die betrokken zijn bij de diagnostiek van LTBI (artsen werkzaam op een tuberculoseafdeling van een GGD, longartsen, internisten, kinderartsen, medisch-microbiologen, bedrijfsartsen, huisartsen en mogelijk andere specialisten).

Deze richtlijn is niet bedoeld voor de diagnostiek van LTBI *voorafgaand* aan een behandeling met immuunmodulerende medicatie. Hiervoor wordt op dit moment gewerkt aan een CBO richtlijn; tot dat deze richtlijn operationeel is, wordt verwezen naar het document "Statement Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie"(3).

1.2 Werkwijze van de werkgroep

Het voorliggende document is in opdracht van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT) opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep bestaande uit een internist-infectioloog, een longarts, een kinderarts, een arts-microbioloog, een epidemioloog en artsen maatschappij en gezondheid tuberculosebestrijding. De CPT heeft de werkgroep de opdracht gegeven om de bestaande richtlijnen voor de diagnostiek te herzien en samen te voegen tot één document. De werkgroep heeft in eerste instantie de CPT richtlijn documenten 'Tuberculine Handout' (2005) en 'RICHTLIJN Interferon Gamma Release Assays bij de diagnostiek van tuberculose' (2011) beoordeeld op veranderingen in het beleid die sindsdien door de CPT zijn vastgesteld. De werkgroep heeft besloten om de IGRA richtlijn uit 2011 als basisdocument te gebruiken en te updaten via nationale en internationale richtlijnen en recente wetenschappelijke publicaties. Daarbij is er geen systematisch literatuuronderzoek verricht volgens de werkwijze van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO), maar gebruik gemaakt van nationale en internationale richtlijnen (NICE Guidelines(4, 5), Canadian Tuberculosis Standards(6) IGRA guidance ECDC(7) en LTBI guidelines WHO (8, 9)) en meest recente overzichtsartikelen uit de wetenschappelijke literatuur over de diagnostiek van LTBI.

1.3 Indeling van literatuur naar de mate van bewijs

Hoewel bij de totstandkoming van deze richtlijn geen sprake was van een systematisch literatuuronderzoek in strikte zin, heeft de werkgroep toch gemeend tegemoet te moeten komen aan de behoefte in het werkveld aan een weging van de zwaarte van het wetenschappelijk bewijs. De conclusies en aanbevelingen worden gestaafd door beschreven literatuur, waarbij de mate van bewijskracht (A-D) en het niveau van aanbeveling (1-4) worden weergegeven.

Interventiestudies:

- A1. Meta-analyses, die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen en waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
- A2. Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
- B. Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang, of ander vergelijkend onderzoek (niet gerandomiseerd, cohort-studies, patiëntcontrole studies)
- C. Niet-vergelijkend onderzoek
- D. Mening van deskundigen (expert opinion)

Niveau en formulering van conclusies en aanbevelingen:

- 1. Hoge mate van zekerheid, op basis van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde studies van niveau A2 of één meta-analyse (A1)
- 2. Consistente bevindingen in meerdere, grote diagnostische onderzoeken, op basis van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3. Bevindingen op basis van beperkte onderzoeksgegevens, op basis van ten minste één onderzoek van niveau A2 of B of C
- 4. Advies op grond van de mening van deskundigen (expert opinie) of van niveau C-literatuur

1.4 Indeling van de richtlijn diagnostiek LTBI

Hoofdstuk 1 van geeft een algemene introductie over het doel en de doelgroep van de richtlijn, de werkwijze van de werkgroep en de voornaamste uitgangspunten. Hoofdstuk 2 geeft een korte uitleg over wat verstaan wordt onder LTBI en in Hoofdstuk 3 worden de voornaamste doelgroepen voor LTBI-screening genoemd. Hoofdstuk 4 beschrijft de eigenschappen en wetenschappelijke inzichten over de beschikbare testmethodes. Hoofdstuk 5 beschrijft de wetenschappelijke inzichten over de beschikbare testen met betrekking tot twee kwetsbare groepen: kinderen jonger dan 5 jaar en immuungecompromitteerde personen. Hoofdstuk 6 bespreekt de wetenschappelijke inzichten over de toepassing van de verschillende testen in specifieke situaties en geeft de aanbevolen testalgoritmes voor de specifieke doelgroepen. De bijlagen in de Annex geven specifieke achtergrondinformatie uit verschillende bronnen.

Een samenvatting van de aanbevelingen en de stroomschema's is opgenomen in een apart document '[4.2 LTBI verkort](#)'.

2 Wat is latente tbc-infectie?

Infectie met *M. tuberculosis complex* veroorzaakt een complexe immuunrespons van alveolaire macrofagen en T-cellen op geïnhaleerde tuberkelbacteriën(10). Bij de meeste individuen leidt deze respons tot het controleren of het klaren van de infectie en een langdurige sensibilisatie van T-cellen tegen *M. tuberculosis* antigenen(11-13). Wanneer de bacterie geremd, maar niet geklaard wordt en in de macrofagen weet te persisteren, is er sprake van een tbc-infectie. De persisterende bacteriën kunnen zich vermeerderen en binnen macrofagen versleept worden in het lichaam, en vroeger of later aanleiding geven tot de ziekte tuberculose. Het risico op ziekte is het hoogst in de eerste twee jaar na infectie en neemt daarna af. Afhankelijk van de individuele gevoeligheid bepaald door leeftijd en co-morbiditeit en het tijdstip dat getest wordt ontwikkelt zich bij 1-15% van de geïnfekteerden primaire tuberculose. Bij circa 4% van de geïnfekteerden ontwikkelt tuberculose zich langer dan twee jaar na infectie en wordt post-primaire tuberculose genoemd(14, 15). De kans op ontwikkeling van tuberculose is dus afhankelijk van de tijd die is verstreken sinds het moment van infectie.

Echter, er bestaat geen (immunologische) test waarmee bij afwezigheid van klinische symptomen de aanwezigheid van levende bacteriën kan worden aangetoond. Het onderscheid tussen personen wier immuunsysteem de groei van de bacteriën remt, of hen bij wie geen levende bacteriën meer in het lichaam aanwezig zijn kan niet gemaakt worden. Er is dus geen gouden standaard om LTBI vast te stellen. LTBI wordt daarom vaak gedefinieerd als de aanwezigheid van een cellulaire immuunrespons tegen *M. tuberculosis complex*, bij een persoon zonder klinische, bacteriologische of radiologische aanwijzingen voor actieve tuberculose(13). Ook patiënten die in het verleden tuberculose hebben doorgemaakt, en hiervoor adequaat zijn behandeld, vertonen vaak nog een cellulaire immuunrespons. In dit geval wordt niet van een LTBI gesproken. Daarnaast sluiten negatieve bevindingen tbc-infectie niet uit, omdat de testresultaten fout-negatief kunnen zijn. De diagnose LTBI is dus altijd een waarschijnlijkheidsdiagnose gebaseerd op (16):

- positieve tuberculinehuidtest (THT) en / of interferon gamma release assay (IGRA), of
 - aanwijzingen voor expositie aan tuberculose in de anamnese, of
 - aanwijzingen voor doorgemaakte en onbehandelde (primaire) tuberculose,
en
 - geen aanwijzingen voor actieve tuberculose bij anamnese, lichamelijk onderzoek en röntgenonderzoek (X-thorax)
- De diagnostiek van LTBI vereist een deskundige oordeelsvorming omtrent de bevindingen, met name wanneer de patiënt immuungecompromitteerd is of gaat starten met immuunsuppressieve therapie.

3 Doelgroepen voor screenen op LTBI

Onderzoek op LTBI is in de eerste plaats geïndiceerd bij personen met een verhoogd risico op infectie door een verhoogde kans op recente blootstelling aan *M. tuberculosis*. Daarnaast is onderzoek op LTBI aangewezen bij klinische doelgroepen: personen met een hoge kans op ontwikkelen van tuberculose indien geïnfecteerd (immuun-gecompromiteerde personen of personen voorafgaand aan immuunmodulerende therapieën). De adviezen voor de screening bij personen met HIV worden beschreven in de [Richtlijn Tuberculose-HIV \(2013\)](#) en voor personen voorafgaand aan het gebruik van immuunmodulerende middelen in de [NVALT Statement “Tuberculose en TNF- \$\alpha\$ blokkerende therapie” \(2014\)](#). Op dit moment is een CBO- werkgroep bezig een evidence based richtlijn samen te stellen voor deze specifieke doelgroep.

De overige (niet-klinische) doelgroepen voor het screenen op LTBI zijn beschreven in verschillende CPT richtlijnen gericht op de preventie van tuberculose: de [Richtlijn Tuberculose bron- en contactonderzoek \(2014\)](#), [Richtlijn Reizigers naar tbc-endemische gebieden \(2012\)](#), [Tuberculosescreeningsbeleid ziekenhuismedewerkers \(2013\)](#), [Tuberculosescreeningsbeleid contactgroepen \(anders dan ziekenhuismedewerkers\) \(2014\)](#) en [Screening van drugs-verslaafden, dak- en thuislozen, illegalen en passanten \(2015\)](#).

Screening op LTBI heeft géén toegevoegde waarde

- Bij immuuncompetente personen met een lage kans op infectie van de ziekte. Bij deze personen is de kans op fout positieve uitslagen zeer hoog.
- Voor de monitoring van therapie bij tuberculose of LTBI.
- Bij personen bij wie in het verleden tuberculose of LTBI is aangetoond.
- Bij personen zonder aanwijsbare recente expositie die korter dan 4-6 weken geleden gevaccineerd zijn met levend viraal vaccin (bijvoorbeeld mazelen) of andere situaties van grote kans op fout negatieve reacties door geïnduceerde anergie [Zie Hfst. 4.1.1. Tabel 1].

4 Welke testen zijn beschikbaar en wat zijn de eigenschappen van deze testen?

De immuunrespons tegen *M. tuberculosis complex* kan *in vivo* indirect gemeten worden met een tuberculinehuidtest (THT of Mantoux test) of *ex vivo* met een interferon-gamma release assay (IGRA). De in Nederland geregistreerde c.q. recent gebruikte of recent gebruikte testen zijn:

1. PPD Tuberculinehuidtesten:
PPD Statens Serum Intituut (SSI) RT-23; PPD-S Sanofi Tubertest® en PPD Tuberculin Mammalian Bulbio®¹. Vanaf September 2018 is Tuberculine PPD RT23 SSI 2 TE van de firma AJ Vaccines, oplossing voor injectie 2 TE/0,1 ml, RVG 17662 het standaard verkrijgbare product.
2. IGRAs: T-SPOT.TB® assay (T-SPOT; Oxford Immunotec, UK; Ref: Oxford, 2009), QuantiFERON-TB Gold In-Tube® assay (QFT-GIT, Qiagen, Hilden, Germany 2007)² en QuantiFERON-TB Gold Plus® (QFT-Plus; Qiagen, Hilden, Germany 2015).

4.1 Tuberculinehuidtest

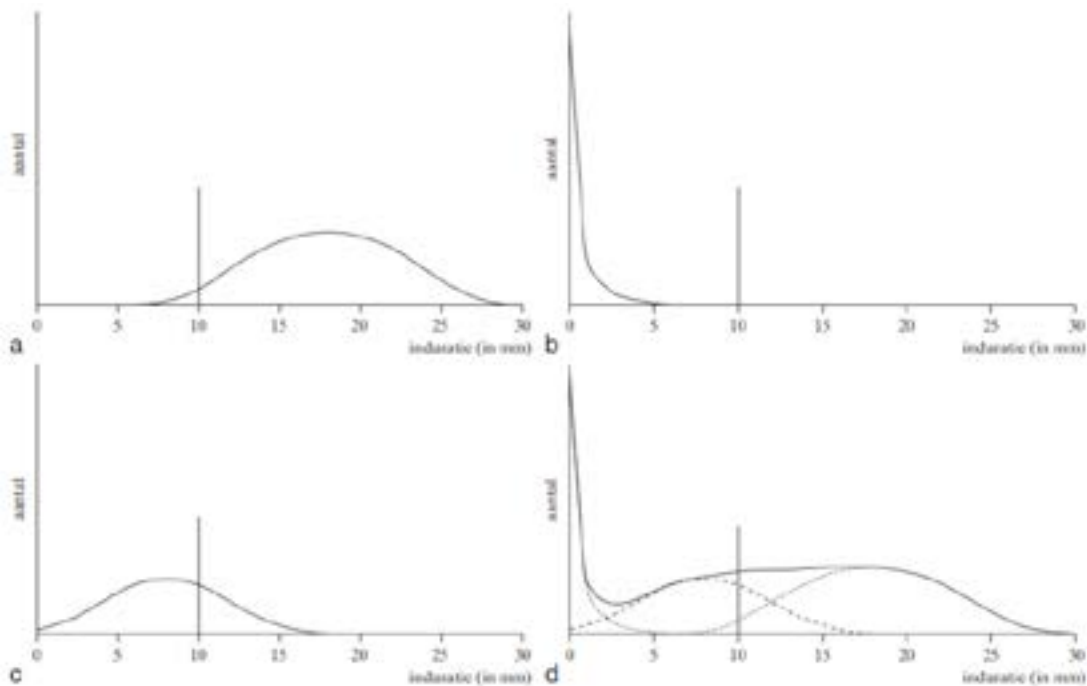
De tuberculinehuidtest (THT of Mantoux) is de meest gebruikte, simpelste en goedkoopste test voor het vaststellen van infectie met *M. tuberculosis*. De potentiële diagnostische waarde van tuberculine, een mengsel van antigenen gemaakt uit een kweekfiltraat van *M. tuberculosis*, werd in 1907 door Von Pirquet ontdekt. Het jaar erop introduceerde Mantoux de intradermale techniek, die nog steeds wordt gebruikt(17). In 1941 ontwikkelden Seibert en Glenn het zogenoemde 'purified protein derivative' (PPD)-S, dat nog steeds het referentiemateriaal is voor standaardisering van andere tuberculinen. PPD-RT23, ontwikkeld door het SSI in Kopenhagen, is geaccepteerd en gestandaardiseerd door de WHO(18, 19) en 0,1 ml bevat 2 Tuberculine Eenheden (TE). Het productieproces voor PPD is gestandaardiseerd volgens de kwaliteitseisen van WHO (Requirements for Biological Substances No. 11, formulated by the WHO Expert Committee of Biological Standardization, TRS, No. 745, 1987; 771, 1968). PPD-RT23 SSI wordt sinds 2018 geproduceerd door de firma AJ Vaccines en is geregistreerd voor gebruik in Nederland.

De THT meet de mate van overgevoeligheid van het vertraagde type (type IV volgens Gell en Coombs) voor een mengsel van antigenen van *M. tuberculosis*. Bij de test volgens Mantoux wordt 0,1 ml tuberculine intracutaan toegediend op de strekzijde van de onderarm. Wanneer een persoon cellulaire immuniteit heeft opgebouwd tegen de tuberculineantigenen, zal binnen 48-72 uur een celgemedieerde reactie optreden(17). Deze reactie zorgt voor lokale zwelling en komt tot uiting door een induratie op de injectieplaats. De reactie wordt idealiter na 48 tot 72 uur afgelezen als grootste transversale diameter van de induratie en uitgedrukt in millimeters in één richting, dwars op de onderarm. Een reactie die na langer dan 72 uur nog groter is dan het afkappunt kan als positief worden beschouwd. De THT dient door bekwaam personeel te worden uitgevoerd (Zie [Verkinstructie THT](#)). Ook bij geheel correcte uitvoering moet met afleesvariatie rekening worden gehouden(20). Het verschil dient tussen verschillende aflezers gemiddeld niet meer dan 2 mm te bedragen(21).

1 Specifieke tuberculinehuidtesten: C-Tb; Diaskintest zijn in Nederland niet geregistreerd.

2 Sinds januari 2017 is de QFT-GIT niet meer in Nederland verkrijgbaar en vervangen door QFT-Plus.

Figuur 1 Schematische weergave van de distributies van tuberculinerecties



Schematische weergave van de distributies van tuberculinerecties bij (a) personen met tbc-infectie, (b) zonder infectie en (c) met kruisreacties als gevolg van *Bacillus Calmette-Guérin*(BCG)-vaccinatie of infecties met atypische mycobacteriën. De samengestelde distributie (d; doorgetrokken curve) is die welke bij het testen van een groep personen met deze onderliggende distributies wordt waargenomen. Het verticale lijnstuk geeft de afkapwaarde van 10 mm weer. Reacties links hiervan in (a) zijn fout-negatief, reacties rechts hiervan in (c) fout-positief. De getalsmatige verhouding tussen de curven is willekeurig gekozen, en geeft niet de feitelijke verhouding voor de Nederlandse populatie weer.

Overgenomen uit: *Indicaties voor en betekenis van de tuberculinetest in Nederland*(17).

4.1.1 Sensitiviteit en anergie

In een met *M. tuberculosis* geïnfecteerde populatie vertonen de reacties op de tuberculinetest een normale verdeling met de top tussen 16 en 20 mm (figuur a). Bij een afkapwaarde van 10 mm is de sensitiviteit ongeveer 95%, maar deze kan verlaagd zijn door anergie (22) dat wil zeggen verminderd vermogen om een type-IV overgevoeligheidsreactie te ontwikkelen. Deze anergie is vaak absoluut: de reactie is niet minder, maar geheel afwezig(20). Twee tot 5 procent van immunocompetente volwassenen en 14% van kinderen met een bacteriologisch bevestigde tuberculose vertoont geen huidreactie na THT. Tabel 1 beschrijft de verschillende oorzaken van anergie of fout-negatieve reacties.

Tabel 1 Factoren die kunnen bijdragen aan een fout-negatieve THT (anergie)

Aandoening of conditie
Leeftijd jonger dan 6 maanden
Leeftijd 65 jaar en ouder (23)
Cellulaire immuun suppressie (HIV, aids, CD4 count<200)(24)
Acute of recente ernstige virale infecties (rubella, mazelen, mononucleose (M. Pfeifer), roodvonk) (25-29)
Andere bacteriële infecties (kinkhoest, lepra, tyfus, paratyfus, brucellose)(27)
Recente immunisatie (< 6 weken) met levend vaccin (bof, mazelen, rubella, polio, gele koorts) (30, 31)
Ernstige verzwakkende ziekte (maligniteit, nierfalen / uremie, chronisch lymfatische leukemie, fysieke stress (operaties, brandwonden)(32, 33)
Hoge dosis corticosteroiden (>15 mg prednisolon equivalent)(34), TNF-alfa remmers of behandeling met andere immunosuppressiva
Vergevorderde longtuberculose, tuberculose van het centraal zenuwstel of miliaire tuberculose (35, 36)
Sarcoidose (37)
Ondervoeding(38)
Zeer recente besmetting; periode voor manifeste immuunrespons <i>M. tuberculosis complex</i>
Test gebonden oorzaken
Toedieningsfouten (te weinig of te diep)
Afreesfouten (onervaren, onzorgvuldig, te vroeg, te laat)
Onjuist bewaren van de testvloeistof
Contaminatie of chemische denaturatie van de testvloeistof
Administratieve fouten bij handmatig verwerken resultaten

4.1.2 Specificiteit

In een niet met *M. tuberculosis* geïnfecteerde populatie lopen de tuberculinereacties uiteen van 0 tot 5 mm (figuur b). In veel populaties, waaronder de Nederlandse, is er een tweede, normale verdeling waarvan de piek tussen de 5 en 10 mm ligt (figuur c)(39). Deze reacties zijn het gevolg van een kruisreactie met nontuberculosemycobacteriën (NTM, ook wel atypische mycobacteriën genoemd) of eerdere vaccinatie met Bacillus Calmette-Guérin(BCG) (40, 41). De specificiteit van de tuberculinetest hangt bij een gegeven afkapwaarde daardoor mede af van de prevalentie van infecties met NTM en van de BCG-vaccinatiegraad en de duur verstreken na de BCG-vaccinatie (zie figuur d). Infecties met NTM blijven doorgaans asymptomatisch, tenzij er afweerstoornissen in het spel zijn. De infectiegraad met NTM kent sterke geografische variaties(41), zodat specificiteit tussen populaties kan verschillen. De tuberculinerespons door infecties met NTM neemt sneller af dan die door infecties met *M. tuberculosis* en deze afname komt ook op jonge leeftijd en bij goede immuniteit voor(42). Hetzelfde geldt voor de tuberculinegevoeligheid door BCG-vaccinatie: hoewel vrijwel iedereen binnen 2 maanden na vaccinatie een positieve testuitslag heeft, neemt de reactie met de tijd af. Bij jonge kinderen kan dat enkele jaren duren(43, 44). Vrijwel alle kinderen die in het eerste levensjaar zijn gevaccineerd, hebben 10 jaar later een negatieve tuberculinereactie, terwijl na vaccinatie op latere leeftijd tot 21% langer dan 10 jaar positief blijft(42, 45, 46).

4.1.3 Conversie, reversie, waning en boosting

Tabel 2 Definitie van fysiologische variabiliteit van testen voor het vaststellen van vertraagde cellulaire hypersensitiviteit tegen specifieke mycobacteriële antigenen

Begrip	Definitie
Conversie (omslag)	De <i>eerste manifestatie</i> van een vertraagde cellulaire reactie
Reversie	Het <i>in omvang afnemen tot onder het afkappunt</i> van een eerder vastgestelde positieve reactie door: <ul style="list-style-type: none"> - verschillen in response door variatie bij toedienen en aflezen - 'Waning' ofwel fysiologisch verlies van tuberculinegevoeligheid
Boosting	<i>Toename van de reactie</i> als gevolg van stimulatie van het cellulaire immuungeheugen door eerder toegediend tuberculine

De periode tussen het moment van infectie en de conversie, de zogenoemde "window periode" varieert. Experimentele en epidemiologische studies hebben aangetoond dat THT conversie optreedt binnen 8 weken na expositie(45). Dit houdt dus in dat kort na een opgelopen *M. tuberculosis* infectie de THT nog negatief kan zijn, maar dat deze indien hij 8 weken later herhaald wordt, positief zal zijn.

Studies naar seriële testen met tuberculine hebben aangetoond dat de tuberculine reactie kan afnemen en reversie en boosting kunnen optreden(45, 47-49). Het betrof meestal een reductie van de reactie van enige millimeters en geen totale reversie. Reversie komt vaker voor bij reacties tussen de 5 en 14 mm en bij mensen bij wie er sprake was van een aangetoond booster fenomeen(50, 51).

Het waning-fenomeen vormt een oorzaak van verminderde sensitiviteit bij oudere volwassenen(23, 52). Als het T-cel geheugen is afgenomen kunnen personen met een LTBI een negatieve testuitslag bij een eerste THT hebben. Deze leeftijdsafhankelijke afname komt voor vanaf het 50e levensjaar. Onder geriatrische patiënten in België werd de mate van waning geschat op 24-34% voor 65- tot 74- jarigen en op 39-56% voor 75-84-jarigen(53).

Waning van de tuberculinetest kan middels een "initiële 2-stapsprocedure" worden uitgesloten. Door de eerste tuberculinetest wordt de immuunrespons opgepept ('geboost'). Daaropvolgende THT's en/of IGRA's kunnen dan een positieve uitslag geven. Op deze wijze kan een in het verleden opgelopen infectie aangetoond worden(45, 54-56).

Het boostingfenomeen is het sterkst 1-5 weken na de eerste test, maar kan tot een jaar erna aanhouden(45). Boosting treedt uitsluitend op indien bestaande tuberculinegevoeligheid in de loop van de tijd door reversie of waning is afgenomen, en niet door het testen met tuberculine alleen. Het kan optreden bij gevoeligheid na infectie met *M. tuberculosis*, maar ook met NTM of na BCG-vaccinatie. Van de BCG-gevaccineerden met een initieel negatieve testuitslag heeft 10-25% als gevolg van boosting een positieve reactie bij de herhalingsstest(42).

4.2 Interferon gamma release assays (IGRA)

Een IGRA meet de in vitro respons van T-cellen op specifieke antigenen van *M. tuberculosis* en die niet voorkomen in *M. bovis BCG*. T-cel responsen op deze antigenen zijn een betrouwbare aanwijzing voor infectie met *M. tuberculosis*, maar noch een kwalitatieve positieve IGRA-uitslag noch het kwantitatieve testresultaat differentieert tussen actieve tuberculose en LTBI. De IGRA kunnen derhalve de bestaande diagnostiek voor actieve tuberculose niet vervangen.

De antigenen in de commercieel verkrijgbare IGRA testen bestaan uit peptiden van ESAT-6 en CFP-10. De QFT-GIT bevat daarnaast ook een peptide van TB 7.7 als specifiek antigeen. De NVMM-richtlijn Mycobacteriële Laboratoriumdiagnostiek beschrijft de operationele aspecten van deze testen in detail. De Quantiferon testen hebben een positieve (Mitogeen) en negatieve controle (Nil), de T-SPOT.TB alleen een positieve controle. Wanneer de uitslag van een van de controles afwijkend is, wordt een 'indeterminate' uitslag afgegeven (zie ook Annex 1). De NVMM beveelt aan bij een indeterminate uitslag de test te herhalen met een nieuw bloedmonster.

QFT-Plus is een nieuwe generatie van QFT-GIT welke een additionele antigeen buis heeft (TB2). De TB1 buis bevat ESAT-6- en CFP-10-gederiveerde peptiden (maar geen TB-7.7 zoals in QFT-GIT) gericht op het opwekken van een celgemedieerde immuun respons van CD4+ T-helper lymfocyten. TB2 bevat naast dezelfde peptiden als in de TB1 buis nog additionele peptiden welke IFN- α productie zouden stimuleren van CD8+ T-cellen. Volgens een studie waarin QFT-GIT en QFT-Plus werden vergeleken(57), heeft QFT-Plus een sterkere associatie met recente expositie aan tuberculose dan QFT-GIT in volwassen tbc-contacten die gescreend werden voor LTBI. Een recentere studie onder 989 gezondheidswerkers in de V.S. liet echter zien dat de overgrote meerderheid van discordante TB1 en TB2 resultaten in de range van 0,2 tot 0,7 IU/ml vielen en bij follow up QFT negatief bleken in 90%(58).

QuantiFERON®-Plus (QFT-Plus) en (QFT-GIT) werden in de zgn. Lowlands studie vergeleken in 16 laboratoria in Nederland en België. Analyse van 1031 QFT testen toonde 95% overeenkomst. Recent blootgestelde personen hadden significant vaker een verschil tussen TB1 en TB2 in de QFT plus. De hoeveelheid discordante resultaten met alleen positieve QFT plus (19/1031) en alleen positieve QFT GIT (22/1031) waren vergelijkbaar(59). De werkgroep concludeert dat bij discordantie van de uitslagen TB1 en TB2 in de QFT plus de test als positief te beschouwd moet worden, zoals wordt aanbevolen door de fabrikant.

QFT-GIT en QFT-Plus zijn logistiek eenvoudiger, maar de T-SPOT.TB is minder afhankelijk van het aantal witte bloedcellen(60).

4.2.1 Sensitiviteit en specificiteit

Tabel 3 Sensitiviteit , specificiteit van IGRAs en THT

	THT range	Quantiferon -G-IT range	TB-spot.TB range	Review
Volwassenen				
Sensitiviteit	0.70-0.77	0.78-0.81	0.81-0.90	(Diel 2010, Pai 2008, Sester 2010)
Specificiteit	0.59	0.82-0.99	0.82-0.93	(Diel 2010, Pai 2008, Sester 2010)
Kinderen				
Sensitiviteit	0.71-0.82	0.66-0.83	0.62-0.84	(Mandalakas 2011, Sun 2011, Chiappini 2012, Machingaidze 2011)
Specificiteit	0.56-0.85	0.91-1.00	0.90-0.96	(Mandalakas 2011, Sun 2011, Chiappini 2012)
Volwassenen en kinderen				
Sensitiviteit	0.71	0.76-0.77	0.88	(Dheda 2009, Menzies 2007)
Specificiteit	0.66	0.97	0.92	(Menzies 2007)

Overgenomen uit: *Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of M. tuberculosis infection in children: a 2013 update*(61)

Er is geen gouden standaard om de sensitiviteit en de specificiteit van de THT en IGRA voor LTBI vast te stellen. Voor het bepalen van de sensitiviteit van LTBI testen wordt daarom het vermogen om een positieve reactie vast te stellen bij personen met kweekpositieve tuberculose. Voor het bepalen van de specificiteit wordt het vermogen om een negatieve test vast te stellen bij personen met een laag risico op tbc-expositie uit laag-endemische settings als surrogaat gebruikt. Meerdere systematische reviews hebben aangetoond dat de sensitiviteit en specificiteit van IGRA variabel is in verschillende epidemiologische settings en leeftijdsgroepen (zie Tabel 3). De T-SPOT.TB lijkt bij volwassenen een betere sensitiviteit te hebben dan de QuantiFERON testen en de THT(62).

De specificiteit van IGRA hangt samen met het gebruik van zeer specifieke antigenen van *M. tuberculosis*, die afwezig zijn in BCG en in de meeste atypische mycobacteriën (NTM) uitgezonderd *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. flavescens*, *M. szulgai*, *M. leprae*, en enkele zeldzaam voorkomende NTM(63, 64) (65, 66).

Voor de ontwikkeling van de ‘Guidelines on the Management of Latent tuberculosis infection’ van de WHO(9, 67) is een systematische review uitgevoerd naar de voorspellende waarde van de THT en IGRA voor het ontwikkelen van tuberculose. In deze studies werd een afkappunt van 10mm voor de THT gehanteerd. De pooled risk ratio schatting voor THT was 2,64 (95% CI: 2,04–3,43, n = 22 studies) en voor IGRA 8,45 (95% CI: 4,13–17,31, n = 16 studies). Voor landen met een tbc-incidentie van minder dan 100 per 100.000 was de pooled risk ratio voor IGRA nog iets hoger: 13,55 (95% CI: 6,08–30,21). Echter, in de head-to-head vergelijking van 8 studies waarin zowel de THT en IGRA werd verricht was de pooled risk ratio schatting van THT 2,58 (95% CI: 1,72–3,88) en van IGRA 4,94 (95% CI: 1,79–13,65). Gebaseerd op deze resultaten stelt de WHO vast dat er onvoldoende aanwijzingen zijn om in hoogendemische landen de IGRA boven de THT te prefereren. De WHO stelt vast dat de beschikbaarheid van de testen en praktische overwegingen kunnen bepalen aan welke test de voorkeur wordt gegeven.

4.2.2 Conversie, reversie, boosting en reproduceerbaarheid

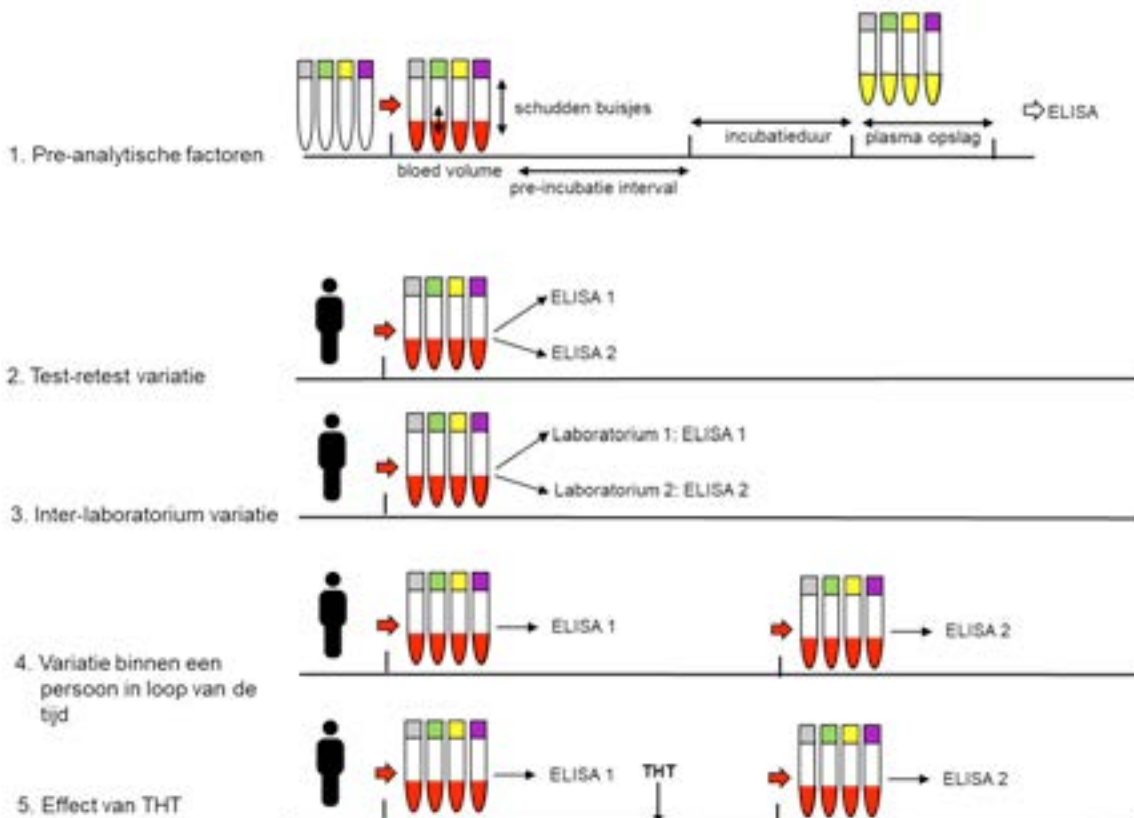
Er is beperkt wetenschappelijk bewijs voor de duur van de latentie periode voor conversie van IGRA na infectie met *M. tuberculosis*. Enkele studies concluderen dat de meeste IGRA conversies optreden binnen 4 tot 7 weken na expositie aan tuberculose(68-71). In sommige gevallen treedt een conversie zelfs later dan 3 maanden op: de overeenkomst tussen THT en IGRA vertoont een hogere concordantie na deze (3 maanden) periode. Om er zeker van te zijn dat de IGRA een recent opgelopen infectie aan zal aantonen, wordt voorlopig als leidraad aanbevolen minimaal 8 weken na de laatste expositie te testen, dezelfde tijd die staat voor de window-periode van de THT.

IGRA wordt ex vivo verricht, dus de testuitslag kan niet worden beïnvloed door een voorgaande IGRA. Echter, er kan wel een boosterfenomeen van THT op de IGRA optreden als het interval tussen het zetten van de THT en het afnemen van de IGRA meer dan 3 dagen is(54, 55).

Beschikbare wetenschappelijke literatuur wijst erop dat IFN-gamma waarden van 0.20-0.70 IU/mL voor QFT GIT / QFT-Plus met nodige voorzichtigheid dienen te worden geïnterpreteerd. Specifieke en niet-specifieke processen kunnen vrij eenvoudig de reproduceerbaarheid beïnvloeden en leiden tot reversie of conversie wanneer de initiële waarde nabij de cut-off waarde viel(72, 73).

Verscheidene studies rapporteren variabiliteit van IGRA, wanneer de test wordt herhaald (56, 61, 72-74). De achtergronden van de vijf soorten van variabiliteit (zie Figuur 2) zijn uitgebreid beschreven in de NVMM richtlijn Mycobacteriële Laboratoriumdiagnostiek.

Figuur 2 Schematische weergave van factoren die de reproduceerbaarheid van IGRA beïnvloeden



4.3 Interpretatie van de testuitslagen

4.3.1 Positieve en negatieve voorspellende waarde

Voor zowel THT als IGRA geldt dat de positief en negatief voorspellende waarde voor LTBI niet alleen wordt bepaald door sensitiviteit en specificiteit maar ook door de prevalentie van LTBI in de groep die wordt onderzocht. Dit betekent dat in situaties met een lage prevalentie zoals aanstellingskeuring zonder voorgeschiedenis van expositie de kans op een fout-positieve uitslag groter is. De positief voorspellende waarde neemt toe naarmate de a priori kans op besmetting toeneemt zoals bij contactonderzoek rond een infectieuze patiënt en neemt af bij laagrisico groepen (69, 75). De negatief voorspellende waarde daalt naarmate de kans op besmetting toeneemt (voor verdere uitleg en rekenvoorbeelden zie Annex 2). De positief voorspellende waarde van onderzoek op LTBI met THT en IGRA kan worden verbeterd door de testen te combineren(1). Een handige tool om de positief voorspellende waarde van de testuitslag te berekenen is de [Online TST/IGRA Interpreter](#).

4.3.2 Achtergrondprevalentie van oude infecties

Bij vaststelling van recente infecties moet men rekening houden met de achtergrondprevalentie van oude infecties. In de autochtoon-Nederlandse bevolking geboren sinds 1945 is deze verwaarloosbaar laag, maar dit geldt niet voor personen die voor die tijd geboren zijn (zie Tabel 4a). Anno 2016 heeft naar schatting 5% van de 60-jarigen, 16% van de 70-jarigen en 41% van de 80-jarigen een oude tbc-infectie(76). Daarmee is, bij een kans op recente infectie van 5%, bij een 70-jarige Nederlander de positief voorspellende waarde van de tuberculine-uitslag voor het aantonen van die recente infectie niet hoger dan 25%. Zelfs bij een hoog risico op recente infectie (20%) bedraagt deze nog ten hoogste 60%. De leeftijdscohorten met hoge infectieprevalenties verdwijnen overigens langzaam uit onze samenleving, zodat dit probleem steeds verder afneemt. Bij personen afkomstig uit landen met veel tuberculose kan de prevalentie van oude infecties meer dan 15-20% bedragen(77), waardoor een positieve test zowel op een oude als een recente infectie kan wijzen(78) (zie Tabel 4b). De positief voorspellende waarde voor het aantonen van een recente infectie is in deze populatie daarom lager. Dit probleem geldt vanzelfsprekend niet indien beoogd wordt om ook oude infecties aan te tonen, zoals bij patiënten met gestoorde immuniteit.

Tabel 4a Geschatte tbc-infectieprevalentie onder in Nederland geboren inwoners van Nederland.

Geboortjaar	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.

Tabel 4b Risico op infectie met *M. tuberculosis* bij verblijf in endemische landen

Incidentie per 100.000 populatie#	50-200	200-400	400-800
ARI* in %	< 1,5%	< 3%	< 6%
Duur verblijf	Infectierisico		
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%
10 jaar	< 15%	< 30%	>50%

geschatte incidentie van tuberculose volgens WHO.

* ARI (Annual Risk of Infection) is afhankelijk van de prevalentie van sputumpositieve patiënten in de populatie. De prevalentie van sputumpositieve patiënten is in het algemeen niet bekend. Een grove indicator is de verhouding tussen de incidentie van sputumpositieve patiënten en de incidentie van patiënten met alle vormen van tuberculose. Het percentage sputumpositieve patiënten varieert per land tussen de 20% en 60%. De lage percentages worden vooral gezien in de landen met een lage tbc-incidentie.

4.4 Wat zijn de voor- en nadelen van de verschillende testen?

Het belangrijkste voordeel van IGRA ten opzichte van de THT is de hogere specificiteit door het ontbreken van beïnvloeding door voorafgaande BCG-vaccinatie of infectie met de meeste atypische mycobacteriën. Daarom kan IGRA evenzeer worden toegepast bij BCG-gevaccineerde als bij ongevaccineerde personen. De leeftijd waarop de (laatste) vaccinatie plaatsvond, een kenmerk dat wel effect heeft op de THT-respons, maakt hierbij niet uit. In Tabel 5 zijn de voornaamste verschillen tussen THT en IGRA voor de toepassing in de dagelijkse praktijk weergegeven.

Tabel 5 Vergelijking kenmerken IGRA en THT

	IGRA	THT
Uitvoering	Bloedafname	Intracutane injectie
	Vereist analyse in medisch laboratorium	Eenvoudige test methode, kan op locatie verricht worden
	Bloedafname kan bij kinderen een probleem zijn	Vaardigheid nodig voor intracutaan prikken
Kosten	Kosten voor testmateriaal en laboratorium analyse relatief hoog	Relatief goedkoop, aparte infrastructuur nodig
Patiëntencontact	Eenmalig bezoek	Twee bezoeken met constante tussenpoos nodig
Tijdstip van uitslag en doorlooptijd	Resultaat kan bekend zijn binnen 24 uur	Aflezen binnen 48-72 uur
	Gemiddelde doorlooptijd laboratorium 1 week	
Interpretatie bij serieel onderzoek	Complex door reversies en conversies (geen consensus t.a.v. interpretatie)	Complex door boosting en variatie bij het aflezen van reacties
Kwaliteit reagentia	Constante kwaliteit onder ISO en laboratoriumcondities	Wisselende beschikbaarheid PPD reagentia (leveringsproblemen)
		Verskil in sterkte reactie tussen PPD reagentia
Fouten bij afname en afhandeling	Fouten bij afname en afhandelen van de test kunnen het resultaat beïnvloeden	Fouten bij zetten en aflezen kunnen het resultaat beïnvloeden
Boosting	Boosting van de IGRA reactie door eerdere THT	Boosting van de THT reactie door eerdere THT
Reactie op BCG vaccinatie	Geen reactie na BCG-vaccinatie	Kruisreageert met BCG vaccinatie (effect neonatale vaccinatie is beperkt)
Specificiteit	Hoog in alle leeftijdsgroepen	Laag door kruisreactie met NTM en BCG gevaccineerden

4.5 Samenvatting en algemene aanbevelingen met betrekking tot de LTBI testen

Samenvatting

- De sensitiviteit van THT ≥ 5 mm en van IGRA is voor de diagnostiek van LTBI vergelijkbaar hoog (Niveau 2)
- De THT en IGRA-respons differentiëren niet tussen LTBI en actieve tuberculose (Niveau 2)
- Een hoger afkappunt voor de THT verbetert de specificiteit van de test, maar verlaagt de sensitiviteit (Niveau 1)
- De specificiteit van IGRA is beter dan van THT. De IGRA-respons vertoont geen kruisreactie met BCG-vaccinatie en de meeste NTM infecties (Niveau 1)
- IGRA hebben een iets hogere positief voorspellende waarde voor het ontwikkelen van tuberculose dan $THT \geq 10$ mm. Echter de schattingen zijn onzeker en verschillen zijn niet significant (Niveau 2)
- Een boosterfenomeen van THT op de IGRA kan optreden als het interval tussen het zetten van de THT en het afnemen van de IGRA meer dan 3 dagen is (Niveau 3)
- In een populatie met een lage voorafkans op een positieve THT-reactie ($< 10\%$), zoals vaak voorkomt in de Nederlandse situatie van de tbc-bestrijding, verhoogt het gebruik van THT voorafgaand aan IGRA voor diagnostiek van LTBI de positief voorspellende waarde van de LTBI-diagnostiek. Op deze wijze worden onnodige preventieve behandelingen voorkomen (Niveau 3)
- Een positieve IGRA-uitslag is doorslaggevend voor de diagnose LTBI, tenzij er verdenking op een kruisreagerende atypische infectie bestaat

Algemene aanbevelingen

1. Voor screening op LTBI kunnen zowel de THT als IGRA testen gebruikt worden (Niveau 2)
2. Bij $THT \geq 5$ of 10 mm (afhankelijk van de voorafkans op recente infectie met *M. tuberculosis*) of positieve IGRA moet actieve tuberculose uitgesloten worden alvorens de diagnose LTBI gesteld kan worden (Niveau 2).
3. Bij een lage voorafkans op recente infectie met *M. tuberculosis* (verwachte prevalentie $< 10\%$) is het zinvol een positieve THT-reactie (5 mm of 10 mm) of meer te bevestigen met een IGRA (Niveau 3).
4. Ter voorkoming van boosting van de IGRA reactie door THT is het zinvol de vervolg IGRA binnen 3 dagen na het zetten van de THT af te nemen (Niveau 3).
5. Voorafgaand aan screening op LTBI is het zinvol factoren die bijdragen aan een anergische respons anamnestic vast te leggen: symptomen passend bij actieve tuberculose, immuunsuppressieve aandoeningen en medicatie, ernstige comorbiditeit, recente vaccinatie met levend verzwakt vaccin of virale infecties (Niveau 4).

Aanbevelingen NVMM richtlijn

6. Afhankelijk van de klinische en epidemiologische context en andere beschikbare informatie dient in overweging genomen te worden de test te herhalen wanneer waarden binnen het zogenoemde grijze gebied (0.20-0.70 IU/ml) worden vastgesteld (Niveau 3).
7. Bij indeterminate uitslagen van de IGRA dient het onderzoek te worden herhaald (Niveau 4).
8. Bij de interpretatie van de testen is het aanbevolen naast de dichotome uitslag (positief/negatief) ook de kwantitatieve resultaten in beschouwing te nemen (Niveau 4).

Aanbeveling LCR-richtlijn

Een levend verzwakt virusvaccin kan een fout-negatieve THT reactie veroorzaken. Indien de THT niet binnen 48 uur na vaccinatie met een levend verzwakt virusvaccin kan plaatsvinden, dient de test tenminste 4-6 weken uitgesteld te worden.

5 Diagnose van LTBI in specifieke groepen

5.1 Diagnose van LTBI bij jonge kinderen

Het is van belang te realiseren dat een positieve THT en/of IGRA bij jonge kinderen duidt op recente infectie en daarmee de kans op het nog ontwikkelen van tuberculose relatief groot is. De kans op ziekteontwikkeling bij immuun competente kinderen jonger dan 5 jaar is 4 à 5 keer hoger dan bij volwassenen en is afhankelijk van de leeftijd(79) (zie tabel 6). Bij niet BCG-gevaccineerde kinderen bestaat hiernaast nog een groot risico op gecompliceerde vormen van tuberculose. Bij kinderen jonger dan 5 jaar is een hoge sensitiviteit van de test die gebruikt wordt om LTBI te diagnosticeren daarom van groot belang.

Tabel 6 Risico op tuberculose na infectie bij immuuncompetente kinderen(80)

Leeftijd bij primaire infectie	Risico op pulmonale of mediastinale lymfklier-tuberculose	Risico op tbc-meningitis of miliaire tuberculose
< 12 maanden	30-40%	10-20%
12-24 maanden	10-20%	2-5%
2-4 jaar	5%	0,5%
5-10 jaar	2%	< 0,5%
> 10 jaar	10-20%	< 0,5%

Bij kinderen jonger dan 6 maanden wordt de sensitiviteit van de THT gering geacht door de nog onvolledige ontwikkeling van het immuunsysteem. Echter, verscheidene onderzoeken hebben aangetoond dat antigeen-geïnduceerde interferon gamma respons significant hoger zijn bij kinderen dan bij volwassenen, met andere woorden: het vermogen van T-cellen om een *M.tuberculosis complex* specifieke interferon gamma respons te genereren wordt niet beïnvloed door jonge leeftijd(81, 82). Indeterminate resultaten van de IGRA worden wel vaker vastgesteld bij kinderen van 5 jaar of jonger(81, 83). Dit treedt op bij onvoldoende respons op de positieve mitogene controle. Enkele studies beschreven dat dit bij jonge kinderen vaker voorkomt dan bij kinderen ≥ 5 jaar(70, 83) maar dit is onvoldoende systematisch onderzocht(61).

Twee systematische reviews vergeleken de prestaties van IGRA in kinderen. Machingaidze et al. vergeleken de sensitiviteit van IGRA voor de diagnostiek van kweekbevestigde tuberculose bij immuuncompetente kinderen van 0-18 jaar en vonden een pooled sensitiviteit voor QFT van 75% (95% BI, 63%– 85%)(84). Mandalakas et al. vergeleken in een systematische review studie de prestaties van de drie beschikbare LTBI testen voor kinderen jonger dan 5 jaar en van 5 tot en met 19 jaar oud(85) (zie Tabel 7). De sensitiviteit van THT, QFT en T-spot bij kinderen jonger dan 5 jaar was 77%, 94% en 74% en de specificiteit was 92%, 99% en 92% respectievelijk. Dat betekent dat IGRA bij kinderen <5 jaar tenminste een vergelijkbare nauwkeurigheid voor de diagnostiek van tuberculose en LTBI hebben als de THT. In een laag-prevalente setting is ook bij kinderen de kans op een fout positieve uitslag van de THT reëel en heeft het dubbeltesten met IGRA een toegevoegde waarde. Echter, dit geldt weer niet bij een grotere voorafkans op infectie (zoals bij contactonderzoek in de eerste ring). In deze gevallen kan bij kinderen de THT met een hogere afkapwaarde als voldoende bewijs van infectie worden beschouwd.

Tabel 7 Sensitiviteit en specificiteit van THT en IGRA bij kinderen(85)

	THT	Quantiferon-G-IT	TB-spot.TB
Kinderen <5 jaar			
Sensitiviteit	0.77	0.94	0.74
Specificiteit	0.92	0.99	0.92
Kinderen ≥5 jaar			
Sensitiviteit	0.81	0.81	0.86
Specificiteit	0.74	0.79	0.95
Kinderen tbc-incidentie <25 per 100.000 WHO 2007			
Sensitiviteit	0.83	0.86	0.87
Specificiteit	0.75	0.82	0.95
Kinderen tbc-incidentie ≥25 per 100.000 WHO 2007			
Sensitiviteit	0.68	0.68	0.73
Specificiteit	0.76	0.72	0.93

Een meta-analyse uit 2013 van studies uit laagendemische landen berekende een gemiddelde sensitiviteit bij verschillende afkappunten van de THT van 0.78 (95%BI 0,74-0,82) en van IGRA 0.79 (95%BI 0,75-0,82)(61). De sensitiviteit voor T-SPOT.TB is hoger dan voor QFT-GIT (90% en 80% respectievelijk)(62). De gemiddelde (pooled) specificiteit van THT is 92% en van IGRA 97% (61). Echter bij kinderen die met BCG gevaccineerd zijn, kan de THT nog enkele jaren na vaccinatie positief blijven (zie paragraaf 4.1.2).

Net als bij volwassenen is de toegevoegde waarde van diagnostiek naar tbc-infectie bij kinderen met een verdenking op tuberculose slechts beperkt: een positieve test maakt geen onderscheid tussen ziekte of LTBI en een negatieve test sluit de mogelijkheid van tuberculose ziekte niet uit. Echter, de combinatie van THT en IGRA verhoogt de sensitiviteit voor identificatie van kinderen met actieve tuberculose(86).

Tabel 8 Afkappunten voor THT-reactie bewijzend voor een infectie met *M. tuberculosis* complex

	jonger dan 5 jaar		5 jaar en ouder*	immuun-gecompromitteerden
	Geen BCG	BCG		
Alle indicaties	10 mm	15 mm	n.v.t.	5 mm

*Uitslag van de IGRA is doorslaggevend

Samenvatting en aanbevelingen

1. De kans op een indeterminate uitslag van IGRA is hoger bij kinderen jonger dan 5 jaar dan bij kinderen ouder dan 5 jaar (Niveau 2)
2. Voor initiële screening op LTBI van kinderen jonger dan 5 jaar kunnen zowel de THT als IGRA testen gebruikt worden (Niveau 2)
3. Een **positieve** IGRA uitslag bij kinderen jonger dan 5 jaar moet beschouwd worden als een bewijs van een infectie met *M. tuberculosis complex* (Niveau 4)
4. Bij niet BCG-gevaccineerde tbc-contacten < 5 jaar moet een THT ≥ 10 mm beschouwd worden als bewijs van infectie met *M. tuberculosis complex*. De toegevoegde waarde van IGRA is klein. (Niveau 4)
5. Bij BCG-gevaccineerde tbc-contacten < 5 jaar moet een THT ≥ 15 mm beschouwd worden als een bewijs van infectie met *M. tuberculosis complex*. De toegevoegde waarde van IGRA is klein. (Niveau 4)

5.2 Diagnose van LTBI bij immuungecompromitteerde personen na expositie aan tuberculose

Tabel 9 Aandoeningen of condities met een verhoogde kans op progressie naar tuberculose indien geïnfecteerd met *M. tuberculosis complex*(87)

Aandoening of conditie*	Relatief risico#
Pathologisch	
HIV (88)##	50-170
Jejunale by-pass(89-91)	27-63
Silicose(92-94)	30
Chronische nierinsufficiëntie of hemodialyse(95-99)	10-25
Maligniteit(32, 33, 100)	2,5-16
Diabetes mellitus - insuline afhankelijk(101-109)	> 2-3,6
Medicamenteuze immunosuppressie	
Middelen bij orgaantransplantatie(110-113)	20-74
TNF-alfa remmers(114-118)	1,5-17
Glucocorticosteroiden ($\geq 7,5$ mg prednison equivalent per dag)(119, 120)	7,0**
Gebruik overige immunosuppressiva ter behandeling van auto-immuunziekten en inflammatoire aandoeningen(118)	2-16

* Tabel ontleend aan verschillende bronnen.

** De gecorrigeerde odds ratio (OR) bij een dagelijkse dosering van $<7,5$ mg is 2,3 (95% BI 0,7–7,5).

Het relatieve risico is de factor waarmee de kans op ziekte hoger is dan de kans op ziekte van gezonde volwassenen.

Behandeling met ARV > 3 maanden reduceert het risico op Tuberculose bij HIV-positieve personen met 44%.

De diagnose van LTBI bij personen met een suppressie van de cellulaire immuniteit (zie tabel 9) met een recente blootstelling aan tuberculose behoeft om twee redenen speciale aandacht. Enerzijds is bij cellulaire immuunsuppressie het risico op progressie naar tuberculose verhoogd; de mate waarin hangt af van de immuunstatus. Daarnaast vertonen alle testen gebaseerd op de T-cel respons een lagere sensitiviteit. Bij HIV-positieve personen met actieve tuberculose (als surrogaat referentiegroep voor LTBI), was de gemiddelde geschatte sensitiviteit heterogeen en hoger voor TSPOT (0.72, 95% CI 0.62–0.81) dan voor QFT-GIT (0.61, 95% CI 0.41–0.75)(121). De diagnostiek van LTBI kan in deze situatie daarom onbetrouwbaar zijn en alleen een positieve bevinding zal overtuigend zijn, terwijl negatieve uitslagen een infectie niet uitsluiten (foutnegatief).

In verband hiermee wordt geadviseerd bij screening op LTBI na mogelijk expositie aan *M. tuberculosis* van immuungecompromitteerde personen een diagnostisch algoritme met een zo hoog mogelijke sensitiviteit te volgen en daarbij ten minste de volgende diagnostiek uit te voeren:

- anamnese (klachten passend bij tuberculose; mate van (recente) expositie: evidente besmettelijke bron in omgeving, eerdere positieve THT of 'krasjes', reizen of verblijf in hoog-endemisch gebied)
- X-thorax
- zowel THT als IGRA (om de sensitiviteit van de diagnostiek te vergroten)

Bij QFT-GIT werden er in een recente studie van meer dan 3000 QFT-GIT bepalingen in een gemengde populatie bij ongeveer 5% uitslagen nabij het afkappunt gevonden(122). In deze studie was het aantal QFT-GIT uitslagen net onder de afkapwaarde (0,20-0,35 IU/l, zogenoemde borderline uitslagen) significant hoger dan op grond van testvariabiliteit verwacht kon worden. Tevens was er een associatie van borderline uitslagen met relevante risicofactoren en/of bewijs voor infectie met *M. tuberculosis*. In een vervolgstudie werden deze bevindingen in een groot contactonderzoek bevestigd en nog aangevuld met een sterke correlatie tussen borderline QFT-GIT uitslagen en positieve T-SPOT.TB resultaten(123).

Samenvatting

- De kans op progressie naar tuberculose indien geïnfecteerd is verhoogd bij aandoeningen die het (cellulaire) immuunsysteem beïnvloeden. Daaraan gerelateerd bestaat een verhoogde kans op ernstige morbiditeit en mortaliteit (Niveau 3).
- Bij aandoeningen die het (cellulaire) immuunsysteem beïnvloeden hebben THT en IGRA een lagere sensitiviteit (Niveau 2)
- In een situatie van hoge voorafkans op recente infectie bestaat een correlatie tussen borderline QFT-GIT uitslagen (0,20-0,35 IU/l en positieve T-SPOT.TB resultaten) (Niveau 3).

Aanbevelingen

1. Voor de diagnostiek van (latente) tbc-infectie bij immuungecompromitteerde personen wordt aanbevolen de sensitiviteit van de beschikbare testen te verhogen door zowel THT als IGRA te bepalen. Indien een van beide testen positief is moet dit beschouwd worden als een bewijs van een infectie met *M. tuberculosis* complex [Niveau 3]
2. Bij immuungecompromitteerde personen met een hoge waarschijnlijkheid van expositie dient bij uitslagen net onder de afkapwaarde van de QFT (0,20-0,35 IU/l) en de T-Spot (5-7 spots) de diagnose LTBI overwogen te worden. (Niveau 4)
3. Bij immuungecompromitteerde personen met een hoge waarschijnlijkheid van expositie sluit negatieve diagnostiek LTBI niet uit (Niveau 4) en dient een primaire preventieve behandeling overwogen te worden.

5.3 Periodieke screening

Periodieke screening voor tbc-infectie wordt toegepast in specifieke populaties zoals gezondheidswerkers en andere professionals met een duidelijk verhoogd risico op blootstelling. Onder periodiek onderzoek ofwel serieel onderzoek wordt verstaan: het (half)jaarlijks onderzoek op LTBI van personen die als vrijwilliger of beroepsmatig regelmatig (onbeschermd) contact hebben met ongescreende risicogroepen voor tuberculose of anderszins potentieel worden blootgesteld aan aërosolen met *M. tuberculosis complex*. Het onderzoek is geïndiceerd bij wie regulier contactonderzoek niet mogelijk is, of met een frequentie van meer dan tweemaal per jaar zou moeten plaatsvinden (Zie [Tuberculosescreeningsbeleid ziekenhuismedewerkers \(2013\)](#) en [Richtlijn Tuberculosescreeningsbeleid contactgroepen \(anders dan ziekenhuismedewerkers\) \(2014\)](#)).

Verschillende systematische reviews hebben vastgesteld dat in laagincidentie settings de prevalentie van een positieve IGRA significant lager is dan een positieve THT (56, 62, 124). Positieve IGRA uitslagen hadden overigens niet altijd een duidelijke associatie met de beroepsmatige risico's in deze settings. Het lijkt aantrekkelijk om uitsluitend IGRA te gebruiken bij periodieke screening. Echter, er spelen ook andere argumenten, waarvan de belangrijkste de reproduceerbaarheid en de verschillende extrinsieke en intrinsieke oorzaken van test variabiliteit betreffen. Bij periodieke IGRA-screening van ziekenhuismedewerkers is gebleken dat positieve IGRA-uitslagen, IGRA-conversies en IGRA-reversies met waarden nabij het afkappunt vaker voorkomen dan verwacht. Dit heeft geleid tot de conclusie dat het gebruik van IGRA-testen voor periodiek onderzoek in settings met een relatief laag risico op expositie kritisch moet worden beoordeeld (125-130) (zie hoofdstuk 2.2). In de Nederlandse situatie werd een risico op ontwikkelen van actieve tuberculose bij een onbehandelde infectie van ongeveer 1% gevonden (131). Het risico op ontwikkelen van actieve tuberculose bij gezondheidswerkers en andere beroepsgroepen is dus zeer laag en zeker niet hoger dan die van tbc-contacten. De verklaring hiervoor is dat bij een lage voorafkans op infectie positieve IGRA uitslagen vaker fout-positief zijn (130)(zie uitleg in Annex 2). Daarom moet rekening gehouden worden met een lage positief voorspellende waarde van de IGRA en de daarmee verbonden kans op (onnodige) behandeling van LTBI. In de literatuur wordt aanbevolen om in deze setting een hogere afkapwaarde van de QFT te gebruiken dan het door de fabrikant aanbevolen afkappunt van 0.35 IU/ml om het aantal foutpositieve uitslagen te verlagen. Consequentie is echter dat het aantal foutnegatieve uitslagen stijgt en het bewijs dat dat veilig is ontbreekt nog (72, 126, 132, 133). In Canada was dit de reden om tegen gebruik van IGRA in deze setting te pleiten (134), in tegenstelling tot een meer positieve houding van de CDC (135). Sommige centra zijn daarom weer overgegaan op gebruik van de THT in deze setting. De werkgroep is van mening dat bij een goede indicatiestelling door risicoschatting de door de fabrikant aanbevolen afkapwaarde de voorkeur heeft.

Het voordeel van de huidige QFT Plus test, die de QFT-GIT heeft opgevolgd, is dat er twee verschillende buizen met antigenen gebruikt worden: indien er in beide buizen een waarde nabij het afkappunt wordt gevonden is de kans dat dit door testvariabiliteit wordt veroorzaakt erg laag (geschat 0,05x0,05) en is er waarschijnlijk wel sprake van infectie. Deze interne controle zou een voordeel van het nieuwe testformat kunnen zijn. Moon et al. adviseren bij screening van laagrisico groepen alleen bij positieve respons in BEIDE buizen van de QFT-plus de uitslag als positief te noemen (58). Vooral nog is het standpunt van de werkgroep alleen op LTBI te testen bij een reële kans op expositie en de adviezen van de fabrikant aan te houden.

Samenvatting

- Op grond van de tot dusver beschikbare gegevens kan bij herhaalde periodieke screening geen evidence-based advies worden gegeven ten aanzien van het gebruik van IGRA. In deze laag-incidentie setting overtreft het aantal foutpositieven het aantal echte besmettingen en de betekenis van reversie voor het risico op ziekte is nog niet goed uitgezocht. Vooral nog is er onvoldoende bewijs over de veiligheid van het gebruiken van een hogere afkapwaarde voor de IGRA.
- Er dient onderzoek te gebeuren naar de meerwaarde van hertesten in geval van een laagpositieve test en naar gebruik van een hogere afkapwaarde.

Aanbevelingen

- Ingeval van seriële testen en een lage voorafkans op tbc-infectie (zoals bij periodieke screening van professionals) dienen omslagen van IGRA rond de diagnostische drempelwaarden met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd (Niveau 3).
- Bij een lage voorafkans op LTBI (<10%) kan bij immuuncompetente personen de kans op fout-positieve uitslagen van IGRA ook worden verminderd door een 2-staps benadering door eerst een THT te doen en bij een THT-reactie ≥ 10 mm te testen met een IGRA. De uitslag van de IGRA is doorslaggevend voor het bewijs van een infectie met *M. tuberculosis complex* (Niveau 4).
- Bij periodieke screening vanwege een beroepsmatig verhoogd risico bij immuuncompetente personen kan een onderscheid worden gemaakt op basis van BCG status:
 - *indien BCG ongevaccineerd*: periodieke screening met primair THT, indien 10 mm of meer gevolgd door IGRA.
 - *indien BCG gevaccineerd*: overweeg om uitsluitend met IGRA te screenen vanwege de beperkte waarde van de THT door de grote kans op boosting van de IGRA-waarde door de THT.

Aanbevelingen NVMM richtlijn

De NVMM-werkgroep beveelt aan bij serieel testen in immuuncompetente volwassenen op basis van de huidige literatuur het gebied 0,20 IU/ml tot 0,70 IU/ml in de QFT-GIT als grijs gebied te beschouwen waarbij rekening gehouden dient te worden met mogelijke spontane conversie en reversie.

6 Hoe moeten de testen in de verschillende doelgroepen worden gebruikt?

6.1 Kosten, efficiëntie en effectiviteit overwegingen

Verschillende onderzoeken bestudeerden de kosteneffectiviteit van LTBI-diagnostiek en de geprefereerde algoritmes(124, 136-140). Twee systematische reviews(141, 142) beschreven de algemene conclusies. De 2-step strategie van THT gevolgd door IGRA werd vaker gerapporteerd als kosteneffectief dan THT of IGRA alleen. Echter de vergelijkbaarheid van de studies was beperkt door verschillende methodologische benaderingen, verschillende aannames van de kosten en de uitkomsten.

De kosteneffectiviteit berekeningen worden in sterke mate bepaald door BCG-vaccinatiegraad en voorafkans op infectie met *M. tuberculosis complex* in de beoogde doelgroep enerzijds en de kosten voor de THT en IGRA anderzijds. Dat betekent dat ook vanuit het oogpunt van de kosten voor de publieke gezondheidszorg voor een keuze voor het initiële screeningsalgoritme per doelgroep gemaakt dienen te worden. Daarnaast dienen vooral aspecten rond het voorkomen van onnodige behandeling, de kosten voor de cliënt en de praktische organisatie (inclusief kosten) in ogenschouw worden genomen.

De toegevoegde waarde voor de Nederlandse tuberculosebestrijding van IGRAs en kosteneffectiviteit is bestudeerd op grond van de gegevens van afdelingen tbc-bestrijding in de periode 2008-2010(143). GGD'en registreerden de testresultaten van de THT en IGRA en relevante achtergrondgegevens van personen die in deze periode met IGRA werden getest in een centrale elektronische database. Op grond van deze gegevens werd vastgesteld dat tenminste 60% van de personen bij wie op grond van de THT-reactie LTBI zou zijn vastgesteld, een negatieve IGRA-uitslag had. Dertien procent van de personen met een THT-reactie onder het afkappunt voor de diagnose LTBI had een positieve IGRA. In totaal veranderde de uitslag van de IGRA bij 41% van de geteste personen de uiteindelijke diagnose en het beleid. De meerkosten per LTBI-diagnose van het gebruik van IGRA waren €1428 bij alleen IGRA en €124 en €43 bij een afkappunt van respectievelijk 5mm en 10mm voor de THT vóór IGRA van ten opzichte van screening met alleen THT. De meerkosten voor de (publieke) gezondheidszorg van IGRA na THT werden grotendeels gecompenseerd door het kleinere aantal personen aan wie een preventieve behandeling werd voorgeschreven.

Tabel 10 Afkappunten voor THT-reactie voorafgaande aan X-thorax en IGRA

	jonger dan 5 jaar		5 jaar en ouder*	immuun-gecompromitteerden
	Geen BCG	BCG		
tbc-contactonderzoek	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm
eenmalig of periodiek onderzoek	5 mm	10 mm	10 mm	5 mm

*ongeacht BCG

Afkappunt THT voorafgaande aan IGRA in verschillende doelgroepen

De in paragraaf 6.1 beschreven gegevens zijn gebaseerd op resultaten van tuberculine PPD SSI RT-23 in de periode 2008-2011. Korte tijd na het in gebruik nemen van PPD Mammalian van Bulbio in 2016, bleek dat de gemiddelde huidreacties met deze PPD groter waren dan de bij gebruik van PPD van PPD SSI RT-23 en PPD Tubersol dat in 2015 werd gebruikt en deze positieve testen minder vaak met een positieve IGRA werden bevestigd. Analyse van de testresultaten uit TUBIS van bijna 50.000 personen die in de periode 2013-2017 met THT werden getest bevestigd deze signalen (Mulder et al. Publicatie in voorbereiding). Bij tbc-contacten en immigranten bij binnenkomstscreening werd een PPD Bulbio minder vaak wordt bevestigd door een positieve IGRA test dan bij gebruik van andere PPDs; dit is onafhankelijk van het afkappunt van de THT (5 of 10mm). Bij periodieke screening en ongevaccineerde immigranten is geen significant verschil tussen de PPDs vastgesteld. Leeftijd, BCG-status, geslacht, en herkomst zijn in alle groepen geassocieerd met de kans op een positieve IGRA. Leeftijd en BCG status speelt bij periodieke screening geen rol. In dit onderzoek is ook per PPD gekeken naar het aantal testen dat nodig is om bij een THT-reactie van 5-9mm een positieve IGRA te vinden (NNT) in de verschillende doelgroepen voor LTBI screening. Hierbij is vastgesteld dat verschillen in NNT groter zijn per reden van onderzoek dan per PPD. Het NNT bij een THT-5-9mm is het laagst bij bron- en contactonderzoek (9-18). Vooral bij PPD Bulbio is de NNT voor de andere indicaties zeer hoog.

Op grond van deze resultaten adviseert de werkgroep in doelgroepen met een lage voorafkans op LTBI een hoger afkappunt voor de THT (10mm) voorafgaande aan IGRA te hanteren. Bij personen met een zeer hoge kans op een THT \geq 5mm (in geval van recente BCG vaccinatie of vaccinatie na het eerste levensjaar of immigranten uit hoogendemische gebieden) heeft een THT beperkte meerwaarde.

Samenvatting en aanbevelingen

1. Bij de diagnostiek van LTBI in groepen met een relatief lage voorafkans op recente infectie met *M. tuberculosis complex* is een hoge specificiteit van de initiële test wenselijk. Bij gezonde personen en zonder recent gedocumenteerd tbc-contact met een THT <10mm kan een infectie met *M. tuberculosis* als onwaarschijnlijk worden beschouwd.
2. Tbc-contacten en immigranten uit hoog-endemische landen hebben hoge kans op een positieve THT-reactie (ook wanneer een afkappunt van 10mm wordt aangehouden). Uit oogpunt van klantvriendelijkheid en efficiëntie men kan overwegen deze groepen direct te screenen met IGRA. Bij kinderen <5 jaar dienen daarbij de voor- en nadelen van een bloedafname in beschouwing genomen te worden.
3. Bij een (relatief) lage voorafkans op recente tbc-infectie, te weten: screening van gezondheidswerkers (en andere beroepsmatige risicogroepen), reizigers en immigranten (inclusief BCG-gevaccineerde kinderen < 5 jaar) kan een afkappunt van de THT van 10mm voorafgaande aan IGRA en X-thorax gehanteerd worden.
4. Bij eersterings tbc-contacten, niet BCG-gevaccineerde kinderen jonger dan 5 jaar en imuungecompromitteerden dient een afkappunt van de THT van 5mm gehanteerd worden.
5. Boven de afkapwaarden voor de THT dient de diagnose LTBI en/of actieve tuberculose met een IGRA en X-thorax bevestigd c.q. uitgesloten te worden.

6.2 Stroomschema's per doelgroep

De diagnostiek van LTBI is uitgewerkt voor de volgende doelgroepen:

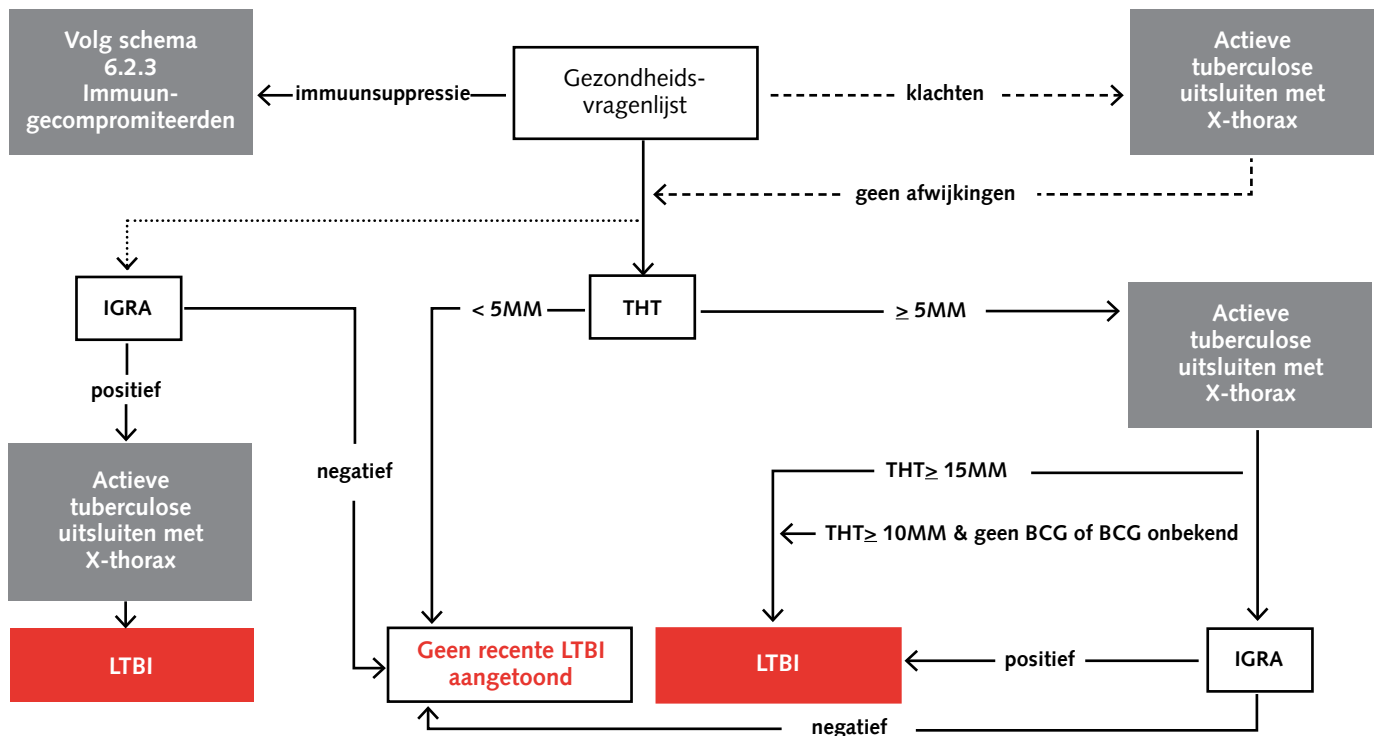
1. Bron- & contactonderzoek bij normale immuniteit en leeftijd < 5 en ≥ 5 jaar
2. Eenmalig of periodiek onderzoek bij normale immuniteit en leeftijd < 5 en ≥ 5 jaar
3. LTBI-screening bij immuungecompromitteerde personen

Algemene aanbevelingen bij de algoritmes:

- De indicatie voor onderzoek gebeurt volgens de vigerende CPT-richtlijnen
- Bij personen met (hoest)klachten passend bij tuberculose moet actieve tuberculose middels X-thorax en medisch onderzoek uitgesloten worden
- Bij personen met een vorm van immuunsuppressie moet het schema in paragraaf 6.2.4 worden gevolgd
- Bij personen met een bekende positieve THT-uitslag, bij BCG-gevaccineerden (of bij wie de THT mogelijk minder betrouwbaar is) kan direct een IGRA worden bepaald
- Bij afwezigheid van symptomen passend bij tuberculose en een negatieve IGRA-uitslag is recente LTBI niet aangetoond
- Bij indeterminate uitslagen van de IGRA dient het onderzoek te worden herhaald.

6.2.1 Indicatie: bron- & contactonderzoek bij normale immuniteit

Bron- en contactonderzoek bij kinderen < 5 jaar



AANBEVELINGEN

- Bij alle kinderen onderzocht in het kader van een bron- en contactonderzoek (een situatie met een hoge voorafkans op infectie) met THT ≥ 5 mm moet actieve tuberculose worden uitgesloten
- Bij kinderen die 1ste ringscontact zijn van een infectieuze indexpatiënt en bij wie het eerste onderzoek (voor het verstrijken van de latentieperiode) negatief is, moet in afwachting van de tweede ronde een primaire profylaxe worden overwogen. [Zie Richtlijn Tuberculose bron- en contactonderzoek (2014)] ook direct met IGRA gescreend worden.

Kinderen zonder BCG: Screenen op LTBI met THT:

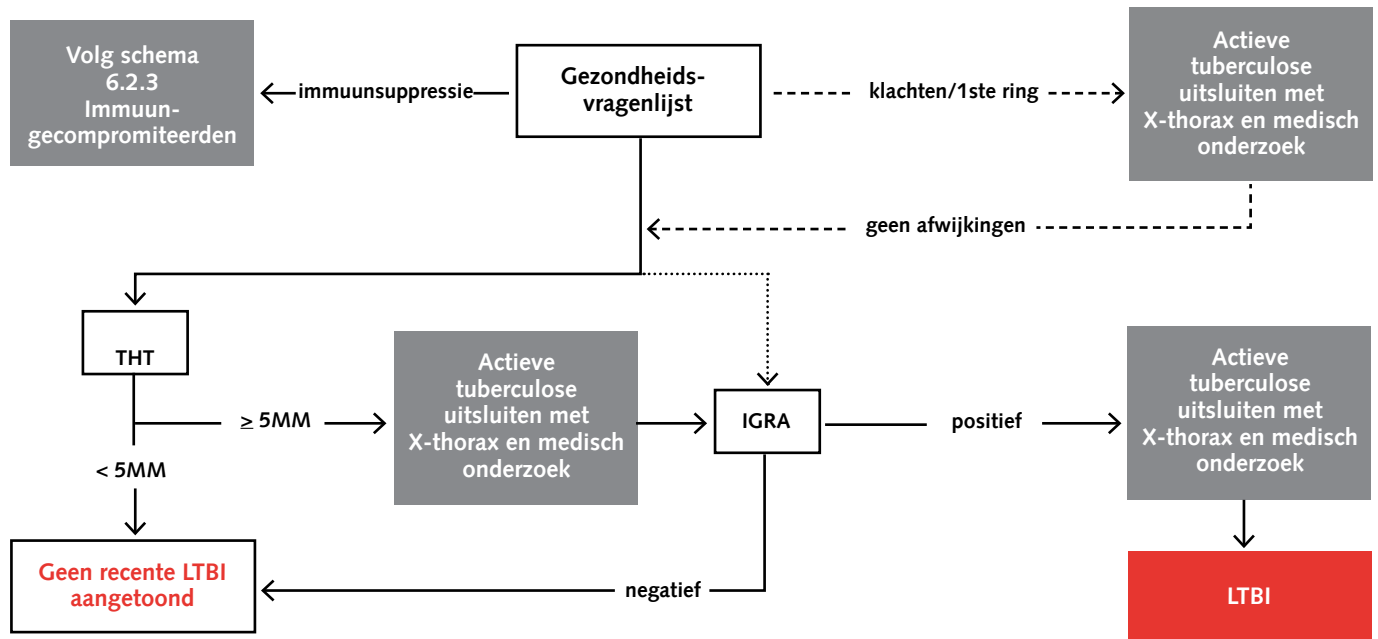
- Uitslag van de THT ≥ 10 mm prevaleert voor diagnose LTBI. Vervolgtest met IGRA heeft geen toegevoegde waarde.
- Indien THT ≥ 5 mm en < 10 mm: vervolgtest met IGRA --> de uitslag van de IGRA prevaleert.

BCG-gevaccineerde kinderen:

Screenen op LTBI met THT.

- Uitslag van de THT ≥ 15 mm prevaleert voor diagnose LTBI. Vervolgtest met IGRA heeft geen toegevoegde waarde.
- Indien THT ≥ 5 mm en < 15 mm: vervolgtest met IGRA --> de uitslag van de IGRA prevaleert.

Bron- en contactonderzoek bij leeftijd ≥ 5 jaar



AANBEVELINGEN

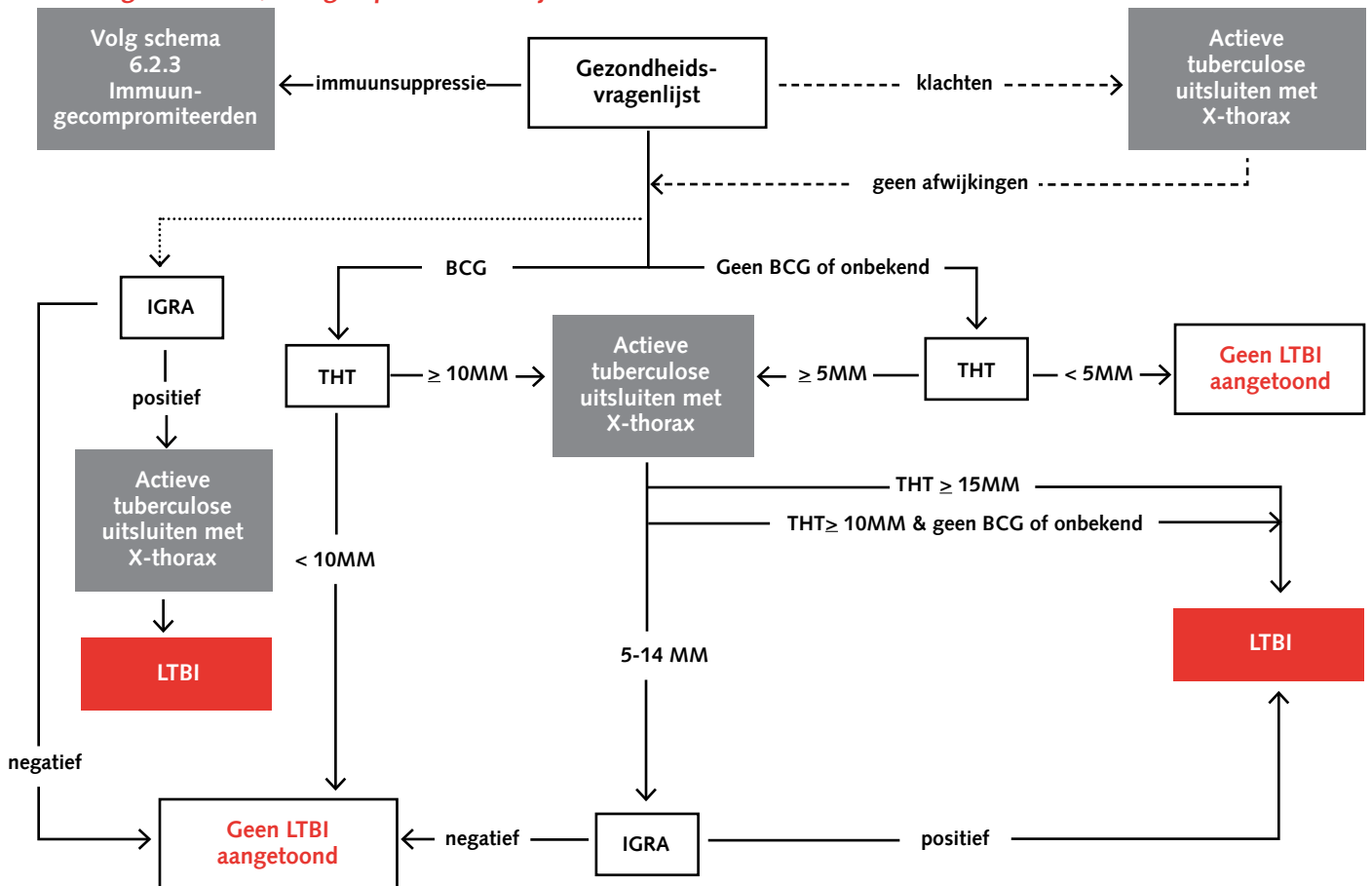
- Bij eersteringscontacten van besmettelijke indexpatiënten met een hoge voorafkans op transmissie moet in verband met de beperkte sensitiviteit van LTBI-diagnostiek om actieve tuberculose vast te stellen, actieve tuberculose ook middels X-thorax en medisch onderzoek uitgesloten worden.
- Bij immuuncompetente 2e en 3e ringscontacten met een positieve THT reactie (>5 mm) en/of een positieve IGRA en/of afwijkende thoraxfoto moet actieve tuberculose uitgesloten worden (Niveau 2).
- In geval van herhaling van het onderzoek, bijvoorbeeld in de tweede ronde van het contactonderzoek, dient rekening gehouden te worden met boosting van de THT-respons bij initiële THT-reacties > 3 mm. De THT-conversie kan een foutpositieve reactie op atypische infectie of BCG-vaccinatie betreffen.

6.2.2 Indicatie: eenmalig of periodiek onderzoek bij normale immuniteit

Eenmalig onderzoek vindt plaats bij aanstellingskeuring van ziekenhuismedewerkers, reizigers naar /uit endemische gebieden en immigranten bij binnenkomst in Nederland. Het onderzoek kan bestaan uit hetzij een THT gevolgd door een IGRA in geval van THT-positiviteit, hetzij direct een IGRA. Het aantal te testen personen en de logistieke aspecten in een bepaalde setting kunnen mede bepalen wat de meest praktische en kosteneffectieve benadering is.

In geval van periodiek onderzoek kan men bij mensen met een hoge kans op een eerdere infectie overwegen een uitgangswaarde te bepalen. Dit om te voorkomen dat door boosting van de THT-reactie als gevolg van de blootstelling aan *M. tuberculosis* complex-antigenen in de THT een schijnbare conversie wordt vastgesteld. (Zie 4.1.3 THT: Conversie, reversie, waning en boosting)

Eenmalig onderzoek, doelgroep kinderen <5 jaar



AANBEVELINGEN

- Bij alle kinderen met THT ≥ 5 mm of een positieve IGRA moet actieve tuberculose worden uitgesloten
- Kinderen < 5 jaar, ongeacht BCG, bij voorkeur screenen op LTBI met THT. BCG-gevaccineerde kinderen kunnen ook direct met IGRA gescreend worden.

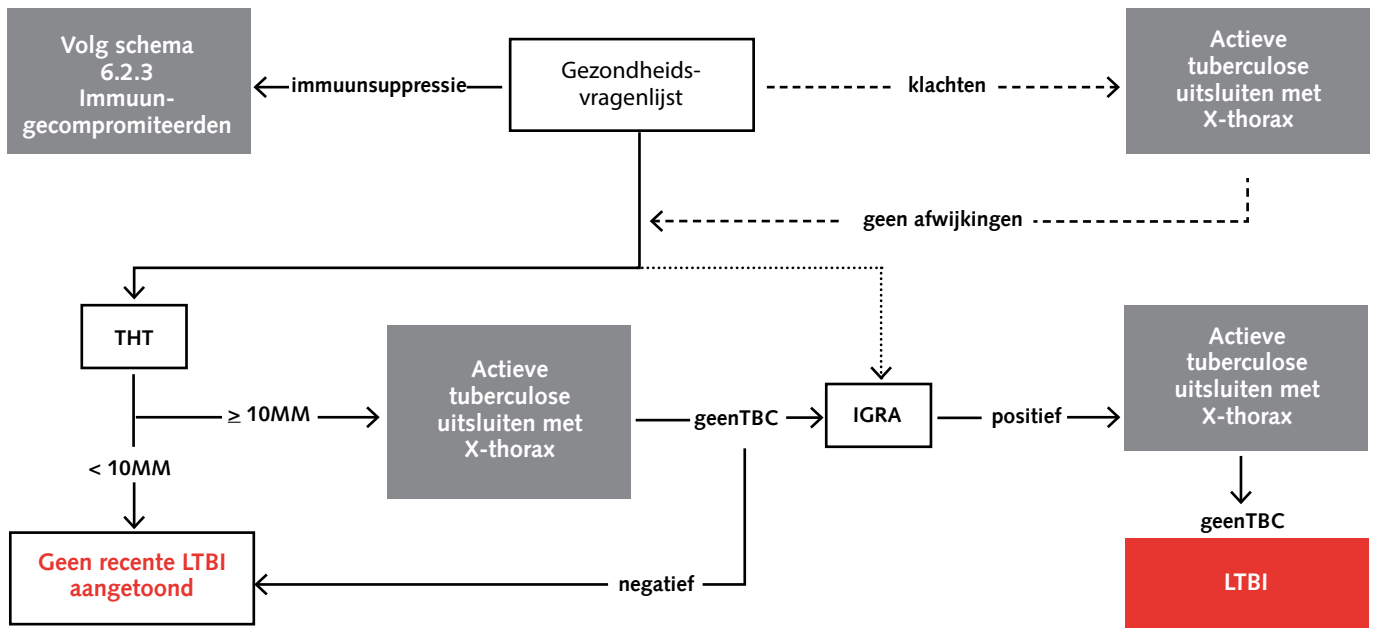
Kinderen < 5 jaar, zonder BCG, of BCG-vaccinatie onbekend:

- Uitslag van de THT ≥ 10 mm prevaleert, een aanvullende IGRA heeft geen toegevoegde waarde.
- Indien THT ≥ 5 mm en < 10 mm: vervolgt met IGRA --> uitslag van IGRA prevaleert.

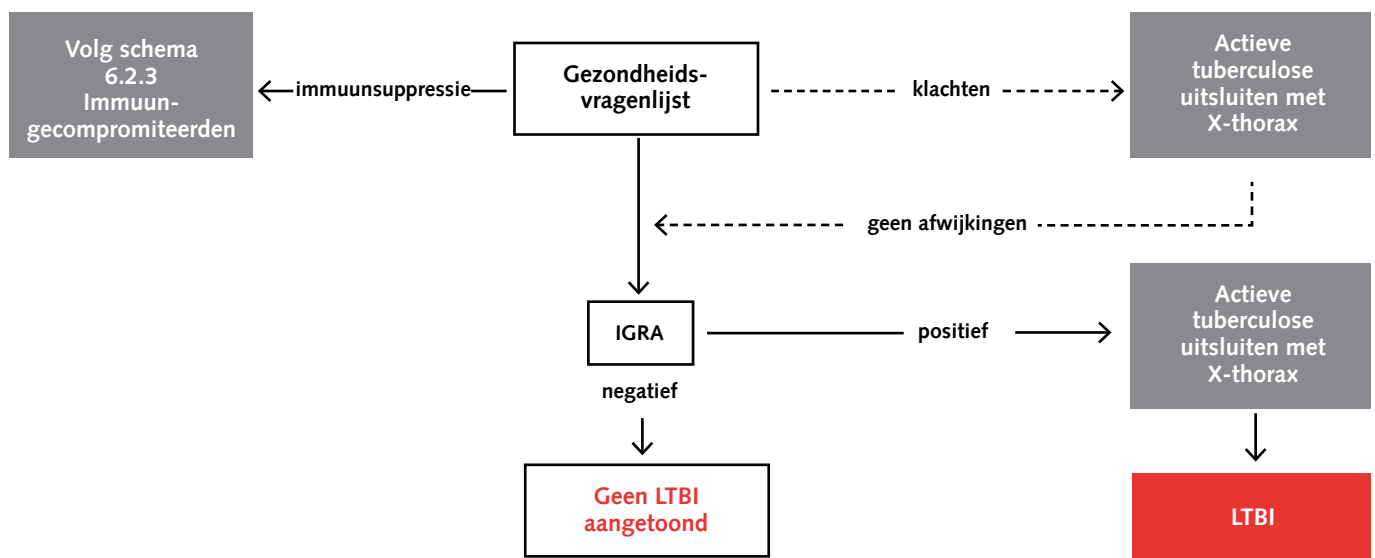
BCG-gevaccineerde kinderen < 5 jaar:

- Uitslag van de THT ≥ 15 mm prevaleert, een aanvullende IGRA heeft geen toegevoegde waarde.
- Indien THT ≥ 5 mm en < 15 mm: vervolgt met IGRA --> uitslag van IGRA prevaleert.

Doelgroep geen BCG of BCG onbekend bij leeftijd ≥ 5 jaar



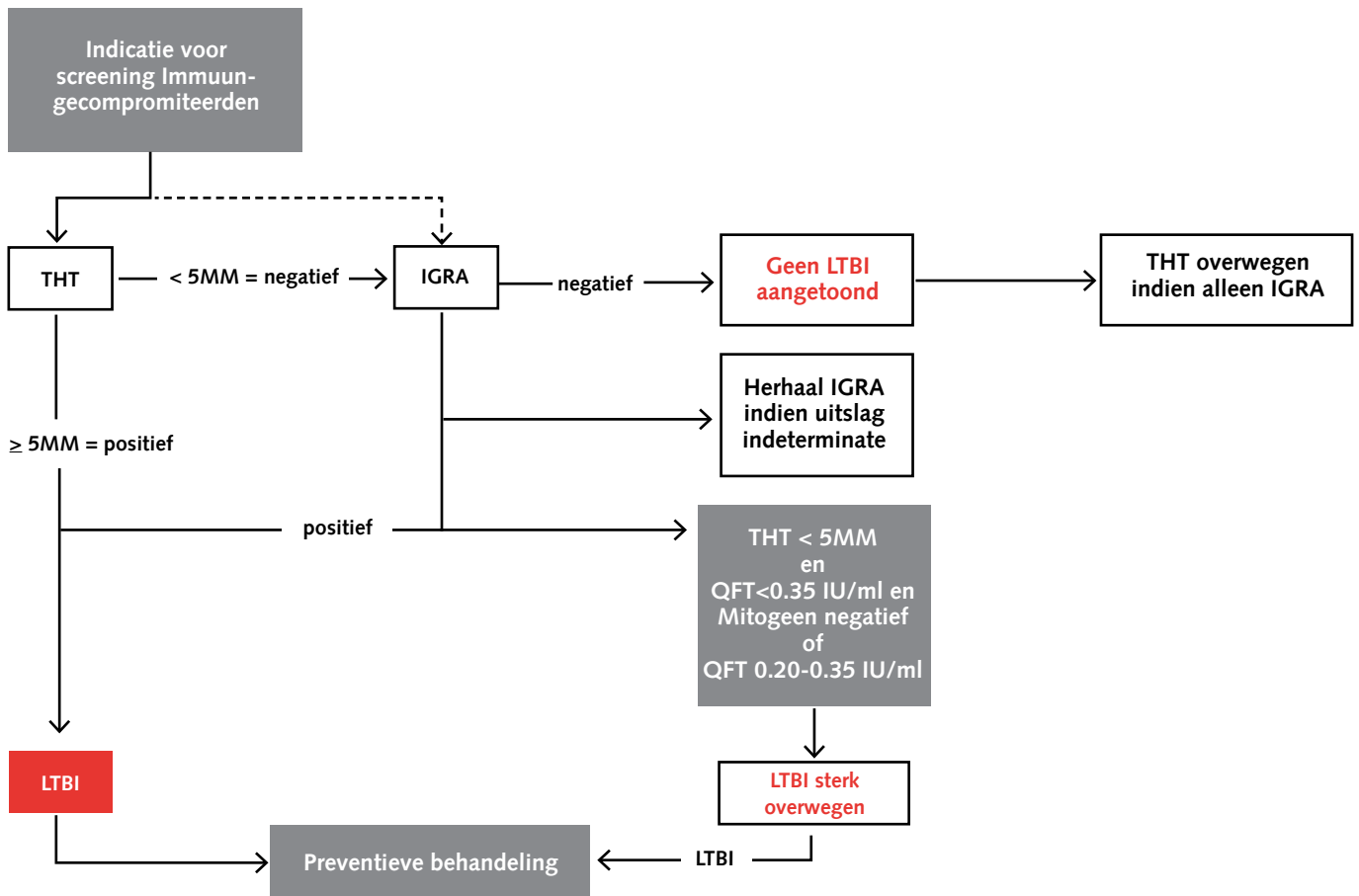
Doelgroep BCG gevaccineerd of bekend met THT ≥ 5 mm bij leeftijd ≥ 5 jaar



AANBEVELINGEN

- Screenen op LTBI met IGRA en/of THT, indien THT ≥ 10 mm: vervolgtest met IGRA --> uitslag van IGRA prevaleert.
- Bij alle personen met THT ≥ 10 mm moet actieve tuberculose worden uitgesloten

6.2.3 Alle indicaties bij immuungecompromiteerde personen (alle leeftijden)



Opmerking: Bij een HIV-geïnficeerde met een laag aantal CD4-cellen sluiten negatieve IGRA- en THT-uitslagen (latente) tuberculose-infectie niet uit.

Tabel 11 Diagnostisch algoritme bij personen met immuunsuppressie na risico op recente expositie (bron- en contactonderzoek / reizigers / serieel onderzoek)

THT	IGRA	Diagnose
> 5 mm en < 10 mm	negatief	LTBI sterk overwegen
> 10 mm	negatief	LTBI
elke waarde	positief	LTBI
ongeacht de waarde van de THT	QFT: 0,20-0,35 U/ml T-Spot.TB: 5-7 spots	LTBI sterk overwegen / advies arts tbc- deskundige

Referenties

1. Arend SM, van Soolingen D. Performance of Xpert MTB/RIF Ultra: a matter of dead or alive. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):8-10.
2. WHO. Ethics guidance for the implementation of the End TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. NVALT. Statement "Tuberculose en TNF- blokkerende therapie". 2014.
4. Hoppe LE, Kettle R, Eisenhut M, Abubakar I, Guideline Development G. Tuberculosis--diagnosis, management, prevention, and control: summary of updated NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed).* 2016;352:h6747.
5. NICE. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control (NICE ng33). . London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2016.
6. Public Health Agency Canada. Canadian Tuberculosis Standards. 7th Edition. Canada: Ministry of Health; 2014.
7. Control. ECfDPa. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.
8. 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. *Eur Respir J.* 2015.
9. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, 2018: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
10. Getahun H, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1179-80.
11. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(9):578-90.
12. Russell DG. Mycobacterium tuberculosis: here today, and here tomorrow. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2(8):569-77.
13. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009;33(5):956-73.
14. Borgdorff MW, Sebek M, Geskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol.* 2011;40(4):964-70.
15. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974;99(2):131-8.
16. Tuberculosefonds K. Richtlijn Behandeling Latente Tuberculose Infectie. Den Haag 2007.
17. Verbon A, Cobelens FG. [Indications for, and the significance of, the tuberculin test in the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003;147(12):539-43.
18. Bleiker MA, Misljenovic O. The application of the WHO standard tuberculin test in the elimination phase of tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis.* 1990;65(2-3):56.
19. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A Comparison in the United States of America of Two Tuberculins, Ppd-S and Rt 23. *Bull World Health Organ.* 1964;31:161-70.
20. Menzies D. Tuberculin skin testing. In: Reichman LB HE, editor. *Tuberculosis A comprehensive international approach.* 2nd rev ed. ed. New York: Marcel Dekker; 2000. p. p. 279-322.
21. Standardization of a new batch of purified tuberculin (PPD) intended for international use, (1963).
22. Steiner P, Rao M, Victoria MS, Jabbar H, Steiner M. Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children with culture positive for Mycobacterium tuberculosis (tuberculin-negative tuberculosis). *Am J Dis Child.* 1980;134(8):747-50.

23. Woodruff CE, Chapman PT. Tuberculin sensitivity in elderly patients. *Am Rev Respir Dis.* 1971;104(2):261-3.
24. Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel T, Muwinge H, Matee MI, Borgdorff MW. Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values. *Clin Infect Dis.* 2006;43(5):634-9.
25. Mori T, Shiozawa K. Suppression of tuberculin hypersensitivity caused by rubella infection. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(6):886-8.
26. Tamashiro VG, Perez HH, Griffin DE. Prospective study of the magnitude and duration of changes in tuberculin reactivity during uncomplicated and complicated measles. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6(5):451-4.
27. Bentzon JW. The effect of certain infectious diseases on tuberculin allergy. *Tubercle.* 1953;34(2):34-41.
28. Weiss ES. Tuberculin sensitivity in Alaska. *Public Health Rep.* 1953;68(1):23-7.
29. J V. Aspects of temporary specific anergy to tuberculin in Vietnamese refugees [dissertation]. . In: Groningen R, editor. Groningen1992. p. p. 1-119.
30. Brody JA, Overfield T, Hammes LM. Depression of the Tuberculin Reaction by Viral Vaccines. *N Engl J Med.* 1964;271:1294-6.
31. Mellman WJ, Wetton R. Depression of the tuberculin reaction by attenuated measles virus vaccine. *J Lab Clin Med.* 1963;61:453-8.
32. Hughes LE, Mackay WD. Suppression of the tuberculin response in malignant disease. *Br Med J.* 1965;2(5474):1346-8.
33. Wessels G, Hesseling PB, Gie RP, Nel E. The increased risk of developing tuberculosis in children with malignancy. *Ann Trop Paediatr.* 1992;12(3):277-81.
34. Belard E, Semb S, Ruhwald M, Werlinrud AM, Soborg B, Jensen FK, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(11):2340-9.
35. Rooney JJ, Jr., Crocco JA, Kramer S, Lyons HA. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. *Am J Med.* 1976;60(4):517-22.
36. Christie LJ, Loeffler AM, Honarmand S, Flood JM, Baxter R, Jacobson S, et al. Diagnostic challenges of central nervous system tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(9):1473-5.
37. Smith-Rohrberg D, Sharma SK. Tuberculin skin test among pulmonary sarcoidosis patients with and without tuberculosis: its utility for the screening of the two conditions in tuberculosis-endemic regions. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23(2):130-4.
38. Pelly TF, Santillan CF, Gilman RH, Cabrera LZ, Garcia E, Vidal C, et al. Tuberculosis skin testing, anergy and protein malnutrition in Peru. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(9):977-84.
39. Palmer CE. Tuberculin sensitivity and contact with tuberculosis; further evidence of nonspecific sensitivity. *Am Rev Tuberc.* 1953;68(5):678-94.
40. Guld J. Interpretation of tuberculin reactions in populations with a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Bull World Health Organ.* 1957;17(2):225-48.
41. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, Cross FW, Palmer CE. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99(4):Suppl:1-132.
42. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guerin vaccination tell us? *Clin Infect Dis.* 2000;31 Suppl 3:S71-4.
43. Joos TJ, Miller WC, Murdoch DM. Tuberculin reactivity in bacille Calmette-Guerin vaccinated populations: a compilation of international data. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(8):883-91.
44. Chan PC, Chang LY, Wu YC, Lu CY, Kuo HS, Lee CY, et al. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(12):1401-6.

45. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):15-21.
46. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(11):1192-204.
47. Houk VN, Kent DC, Sorensen K, Baker JH. The eradication of tuberculosis infection by isoniazid chemoprophylaxis. *Arch Environ Health.* 1968;16(1):46-50.
48. Felten MK, van der Merwe CA. Random variation in tuberculin sensitivity in schoolchildren. Serial skin testing before and after preventive treatment for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(4):1001-6.
49. Hsu KH. Tuberculin reaction in children treated with isoniazid. *Am J Dis Child.* 1983;137(11):1090-2.
50. Grzybowski S, Allen EA. The Challenge of Tuberculosis in Decline. A Study Based on the Epidemiology of Tuberculosis in Ontario, Canada. *Am Rev Respir Dis.* 1964;90:707-20.
51. Gordin FM, Perez-Stable EJ, Reid M, Schecter G, Cosgriff L, Flaherty D, et al. Stability of positive tuberculin tests: are boosted reactions valid? *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(3 Pt 1):560-3.
52. Stead WW, To T. The significance of the tuberculin skin test in elderly persons. *Annals of internal medicine.* 1987;107(6):837-42.
53. Van den Brande P, Demedts M. Four-stage tuberculin testing in elderly subjects induces age-dependent progressive boosting. *Chest.* 1992;101(2):447-50.
54. van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):49-58.
55. Leyten EM, Prins C, Bossink AW, Thijsen S, Ottenhoff TH, van Dissel JT, et al. Effect of tuberculin skin testing on a Mycobacterium tuberculosis-specific interferon-gamma assay. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1212-6.
56. van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS One.* 2009;4(12):e8517.
57. Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF, et al. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1411-9.
58. Moon HW, Gaur RL, Tien SS, Spangler M, Pai M, Banaei N. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold-Plus in Health Care Workers in a Low-Incidence Setting. *J Clin Microbiol.* 2017;55(6):1650-7.
59. Pieterman ED, Liqui Lung FG, Verbon A, Bax HI, Ang CW, Berkhout J, et al. A multicentre verification study of the QuantiFERON((R))-TB Gold Plus assay. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland).* 2018;108:136-42.
60. Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. Expert review of molecular diagnostics. 2006;6(3):413-22.
61. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. *BMC infectious diseases.* 2014;14 Suppl 1:S6.
62. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):3-20.
63. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *The Lancet.* 2000;356(9235):1099-104.
64. Arend SM, de Haas P, Leyten E, Rosenkrands I, Rigouts L, Andersen P, et al. ESAT-6 and CFP-10 in clinical versus environmental isolates of Mycobacterium kansasii. *J Infect Dis.* 2005;191(8):1301-10.
65. Arend SM, van Meijgaarden KE, de Boer K, de Palou EC, van Soolingen D, Ottenhoff TH, et al. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with Mycobacterium marinum or M. kansasii. *J Infect Dis.* 2002;186(12):1797-807.

66. Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, Rosenkrands I, Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun*. 1996;64(1):16-22.
67. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO. 2014.
68. Lee SW, Oh DK, Lee SH, Kang HY, Lee CT, Yim JJ. Time interval to conversion of interferon-gamma release assay after exposure to tuberculosis. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1447-52.
69. Arend SM. De waarde van interferon- γ -testen bij de diagnostiek van infectie met *Mycobacterium tuberculosis* *Tijdschrift voor infectieziekten* 2008;3(5).
70. Bergamini BM, Losi M, Vaienti F, D'Amico R, Meccugni B, Meacci M, et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics*. 2009;123(3):e419-24.
71. Anibarro L, Trigo M, Villaverde C, Pena A, Cortizo S, Sande D, et al. Interferon-gamma release assays in tuberculosis contacts: is there a window period? *Eur Respir J*. 2011;37(1):215-7.
72. Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, Lew JD, Ha NP, Graviss EA. Test variability of the QuantiFERON-TB gold in-tube assay in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(2):206-11.
73. Veerapathran A, Joshi R, Goswami K, Dogra S, Moodie EE, Reddy MV, et al. T-cell assays for tuberculosis infection: deriving cut-offs for conversions using reproducibility data. *PLoS One*. 2008;3(3):e1850.
74. Whitworth WC, Hamilton LR, Goodwin DJ, Barrera C, West KB, Racster L, et al. Within-subject interlaboratory variability of QuantiFERON-TB gold in-tube tests. *PLoS One*. 2012;7(9):e43790.
75. Davidow AL. Interferon-gamma release assay test characteristics depend upon the prevalence of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(11):1411-5.
76. Styblo K, Borgdorff MW. Expected decrease in the tuberculosis incidence during the elimination phase. How to determine its trend? . The Hague: KNCV Tuberculosis Foundation; 1997.
77. Mulder C, van Deutekom H, Huisman EM, Toumanian S, Koster BF, Meijer-Veldman W, et al. Role of the QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube assay in screening new immigrants for tuberculosis infection. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1443-9.
78. Kik SV, Franken WP, Arend SM, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, et al. Interferon-gamma release assays in immigrant contacts and effect of remote exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(7):820-8.
79. Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyers N. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV. *J Infect Dis*. 2007;196 Suppl 1:S76-85.
80. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselink AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(4):392-402.
81. Tebruegge M, de Graaf H, Sukhtankar P, Elkington P, Marshall B, Schuster H, et al. Extremes of age are associated with indeterminate QuantiFERON-TB gold assay results. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2694-7.
82. Hesselink AC, Mandalakas AM, Kirchner HL, Chegou NN, Marais BJ, Stanley K, et al. Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis. *Thorax*. 2009;64(10):840-6.
83. Haustein T, Ridout DA, Hartley JC, Thaker U, Shingadia D, Klein NJ, et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(8):669-73.
84. Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, Hatherill M, Moyo S, Hanekom W, et al. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(8):694-700.

85. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(8):1018-32.
86. Bamford AR, Crook AM, Clark JE, Nademi Z, Dixon G, Paton JY, et al. Comparison of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: a paediatric TB network study. *Arch Dis Child.* 95(3):180-6.
87. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J.* 2010;36(4):925-49.
88. del Amo J, Moreno S, Bucher HC, Furrer H, Logan R, Sterne J, et al. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1364-72.
89. Steiger Z, Nickel WO, Shannon GJ, Nedwicki EG, Higgins RF. Pulmonary tuberculosis after gastric resection. *Am J Surg.* 1976;131(6):668-71.
90. Bruce RM, Wise L. Tuberculosis after jejunioleal bypass for obesity. *Annals of internal medicine.* 1977;87(5):574-6.
91. Pickleman JR, Evans LS, Kane JM, Freeark RJ. Tuberculosis after jejunioleal bypass for obesity. *JAMA.* 1975;234(7):744.
92. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(5 Pt 1):1460-2.
93. Paul R. Silicosis in Northern Rhodesia copper miners. *Arch Environ Health.* 1961;2:96-109.
94. Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. *Environ Res.* 1986;41(1):339-50.
95. Campbell JR, Krot J, Marra F. Latent tuberculosis diagnostic tests to predict longitudinal tuberculosis during dialysis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(6):764-70.
96. Chia S, Karim M, Elwood RK, FitzGerald JM. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2(12):989-91.
97. Dhakal SS, Bhattarai L, Manandhar DN, Devkota KC, Sharma SK, Bhatta N. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis: one year follow up study from Nepal. *Nepal Med Coll J.* 2012;14(3):244-6.
98. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med.* 1979;67(4):597-602.
99. Rogerson TE, Chen S, Kok J, Hayen A, Craig JC, Sud K, et al. Tests for latent tuberculosis in people with ESRD: a systematic review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2013;61(1):33-43.
100. Feld R, Bodey GP, Groschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch Intern Med.* 1976;136(1):67-70.
101. Baker MA, Lin HH, Chang HY, Murray MB. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(6):818-25.
102. Dobler CC, Flack JR, Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2012;2(1):e000666.
103. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008;5(7):e152.
104. Kuo MC, Lin SH, Lin CH, Mao IC, Chang SJ, Hsieh MC. Type 2 diabetes: an independent risk factor for tuberculosis: a nationwide population-based study. *PLoS One.* 2013;8(11):e78924.
105. Lee MR, Huang YP, Kuo YT, Luo CH, Shih YJ, Shu CC, et al. Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systemic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(6):719-27.
106. Leegaard A, Riis A, Kornum JB, Prahl JB, Thomsen VO, Sorensen HT, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of tuberculosis: a population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2011;34(12):2530-5.

107. Leow MK, Dalan R, Chee CB, Earnest A, Chew DE, Tan AW, et al. Latent tuberculosis in patients with diabetes mellitus: prevalence, progression and public health implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(9):528-32.
108. Shen TC, Lin CL, Wei CC, Liao WC, Chen WC, Chen CH, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with type 1 diabetes mellitus: results from a population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(16):e96.
109. Young F, Wotton CJ, Critchley JA, Unwin NC, Goldacre MJ. Increased risk of tuberculosis disease in people with diabetes mellitus: record-linkage study in a UK population. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(6):519-23.
110. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation*. 1997;63(9):1278-86.
111. 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. *Eur Respir J*. 2012;40(4):990-1013.
112. Korner MM, Hirata N, Tenderich G, Minami K, Mannebach H, Kleesiek K, et al. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Chest*. 1997;111(2):365-9.
113. Lichtenstein IH, MacGregor RR. Mycobacterial infections in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1983;5(2):216-26.
114. Sester U, Wilkens H, van Bentum K, Singh M, Sybrecht GW, Schafers HJ, et al. Impaired detection of Mycobacterium tuberculosis immunity in patients using high levels of immunosuppressive drugs. *Eur Respir J*. 2009;34(3):702-10.
115. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1185-206.
116. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1098-104.
117. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1884-94.
118. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):372-9.
119. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):19-26.
120. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, Lee EB, Ahn C, Han JS, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clinical and experimental rheumatology*. 1998;16(1):9-13.
121. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2011;56(3):230-8.
122. Uzorka JW, Kroft LJM, Bakker JA, van Zwet EW, Huisman E, Knetsch-Prins C, et al. Proof of concept that most borderline QuantiFERON results are true antigen-specific responses. *Eur Respir J*. 2017;50(5).
123. Uzorka JW. Borderline QuantiFERON results and the distinction between specific responses and test variability. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*. 2018.
124. Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax*. 2012;67(1):62-70.

125. Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, Kik SV, Banaei N, Cattamanchi A, et al. Reproducibility of interferon gamma (IFN-gamma) release Assays. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(8):1267-76.
126. Ringshausen FC, Schablon A, Nienhaus A. Interferon-gamma release assays for the tuberculosis serial testing of health care workers: a systematic review. *J Occup Med Toxicol.* 2012;7(1):6.
127. Thanassi W, Noda A, Hernandez B, Newell J, Terpeluk P, Marder D, et al. Delineating a Retesting Zone Using Receiver Operating Characteristic Analysis on Serial QuantiFERON Tuberculosis Test Results in US Healthcare Workers. *Pulm Med.* 2012;2012:291294.
128. Zwerling A, Benedetti A, Cojocariu M, McIntosh F, Pietrangelo F, Behr MA, et al. Repeat IGRA testing in Canadian health workers: conversions or unexplained variability? *PLoS One.* 2013;8(1):e54748.
129. Pai M, O'Brien R. Serial testing for tuberculosis: can we make sense of T cell assay conversions and reversions? *PLoS Med.* 2007;4(6):e208.
130. Arend SM, Uzorka JW. Prediction and prevention of tuberculosis in contacts. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):1237.
131. Erkens CG, Slump E, Verhagen M, Schimmel H, Cobelens F, van den Hof S. Risk of developing tuberculosis disease among persons diagnosed with latent tuberculosis infection in the Netherlands. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1420-8.
132. Fong KS, Tomford JW, Teixeira L, Fraser TG, van Duin D, Yen-Lieberman B, et al. Challenges of interferon-gamma release assay conversions in serial testing of health-care workers in a TB control program. *Chest.* 2012;142(1):55-62.
133. Moses MW, Zwerling A, Cattamanchi A, Denkinger CM, Banaei N, Kik SV, et al. Serial testing for latent tuberculosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: A Markov model. *Scientific reports.* 2016;6:30781.
134. Canadian Tuberculosis C. Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep.* 2008;34(ACS-6):1-13.
135. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-5):1-25.
136. Dasgupta K, Menzies D. Cost-effectiveness of tuberculosis control strategies among immigrants and refugees. *Eur Respir J.* 2005;25(6):1107-16.
137. Dasgupta K, Schwartzman K, Marchand R, Tennenbaum TN, Brassard P, Menzies D. Comparison of cost-effectiveness of tuberculosis screening of close contacts and foreign-born populations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2079-86.
138. Schwartzman K, Menzies D. Tuberculosis screening of immigrants to low-prevalence countries. A cost-effectiveness analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):780-9.
139. Tan M, Menzies D, Schwartzman K. Tuberculosis screening of travelers to higher-incidence countries: a cost-effectiveness analysis. *BMC Public Health.* 2008;8:201.
140. Greveson K, Goodhand J, Capocci S, Woodward S, Murray C, Cropley I, et al. Yield and cost effectiveness of mycobacterial infection detection using a simple IGRA-based protocol in UK subjects with inflammatory bowel disease suitable for anti-TNFalpha therapy. *Journal of Crohn's & colitis.* 2013;7(5):412-8.
141. Campbell JR, Krot J, Elwood K, Cook V, Marra F. A systematic review on TST and IGRA tests used for diagnosis of LTBI in immigrants. *Molecular diagnosis & therapy.* 2015;19(1):9-24.
142. Auguste P, Tsertsvadze A, Court R, Pink J. A systematic review of economic models used to assess the cost-effectiveness of strategies for identifying latent tuberculosis in high-risk groups. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland).* 2016;99:81-91.

143. Erkens CG, Dinmohamed AG, Kamphorst M, Toumanian S, van Nispen-Dobrescu R, Alink M, et al. Added value of interferon-gamma release assays in screening for tuberculous infection in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(4):413-20.
144. Leyten EM, Arend SM, Prins C, Cobelens FG, Ottenhoff TH, van Dissel JT. Discrepancy between *Mycobacterium tuberculosis*-specific gamma interferon release assays using short and prolonged in vitro incubation. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(7):880-5.

Annex 1 Afkapwaarden van IGRA en definitie van dubieuze uitslagen

Fabrikanten van beide IGRA's definiëren zodanige afkapwaarden dat de specificiteit van de IGRA zeer hoog is en komt op 97,7% in een meta-analyse (59). Voor de QFT-Plus hanteert de fabrikant een afkapwaarde van 0,35 U/ml. Voor de T SPOT.TB is de afkapwaarde 6 spots.

De testresultaten van de IGRA worden geïnterpreteerd in relatie tot de uitslag van de negatieve controle conform de adviezen van de fabrikanten.

Klik [hier](#) voor de **bijsluiter QFT-plus**.

Klik [hier](#) voor de **bijsluiter naar T.SPOT.TB**.

Tabel Definities van een indeterminate uitslag (overgenomen uit [NVMM richtlijn](#))

M. Tuberculosis antigeenbuis					
				Nil	Mitogen
QFT-GIT inclusief Mitogeen	<0,35 IU/ml			≤8,0 IU/ml	<0,5 IU/ml
	<0,35 IU/ml en <25% van de Nil waarde			≤8,0 IU/ml	<0,5 IU/ml
	Alle waarden			>8,0 IU/ml	Alle waarden
QFT-GIT exclusief Mitogeen	Alle waarden			>8,0 IU/ml	-
T-spot					
	ESAT 6		CFP-10	Nil	Mitogen
T-spot	≤6	en	≤6	≤10	<20
	5, 6 of 7	en	≤5	≤10	<20
	≤5	en	5, 6 of 7	≤10	<20
	Alle waarden			>10	Alle waarden

Annex 2 Toelichting positieve en negatieve voorspellende waarde

DEFINITIE

De positieve en negatieve voorspellende waarde ('positive/negative predictive value', afgekort als PPV en NPV) van IGRA is de proportie van positieve respectievelijk negatieve testuitslagen die correct/juist positief respectievelijk negatief zijn.

Het gaat hier niet om de kans op progressie tot tuberculose, ofwel het ontwikkelen of juist niet ontwikkelen van actieve tuberculose!! De voorspellende waarde van IGRA voor progressie tot actieve tbc is van groot belang, maar wordt niet als PPV en NPV uitgedrukt.

De PPV en NPV van een test hangen af van de sensitiviteit en specificiteit van een test, maar in belangrijke mate ook van de prevalentie van de aandoening in de onderzochte populatie, dus het a priori risico. In onderstaand schema wordt de berekening van PPV en NPV uitgelegd:

		Ziekte of toestand		
		Ja	Nee	
Test	positief	a	b	PPV = $a/(a+b)$
	negatief	c	d	NPV = $d/(c+d)$
		sensitiviteit = $a/(a+c)$	specificiteit = $d/(b+d)$	populatie omvang = $a+b+c+d$

Prevalentie van de gezochte aandoening in een populatie is dan $(a+c)/(a+b+c+d)$

De ziekte of toestand waarvoor de IGRA wordt gebruikt betreft het vaststellen van een infectie met *M. tuberculosis*. Een IGRA kan geen onderscheid maken in tussen actieve en latente infectie. Bij LTBI betreft het ofwel recente infectie ofwel 'ooit' infectie. Omdat de sensitiviteit van IGRA in elk van deze situaties verschilt, worden onderstaand voor een aantal realistische prevalenties in de Nederlandse situatie de PPV en NPV berekend, uitgaande van een conservatieve of van een optimale waarde van de sensitiviteit en specificiteit van IGRA.

Negatieve en Positieve Voorspellende Waarde van testen op latente tbc-infectie bij verwachte sensitiviteit en specificiteit THT en IGRA (Sollai et al. [61])

Setting	Voorafkans op infectie in populatie	Prevalentie LTBI (%)	THT		IGRA	
			PPV	NPV	PPV	NPV
Geboren in Nederland of ander laag incidentie land						
Bepalen uitgangswaarde periodiek onderzoek, reizigers	<i>Laag a-priori risico</i>	2	0.04	0.99	0.34	0.99
Contactonderzoek	<i>Medium a-priori risico</i>	5	0.10	0.98	0.57	0.99
		7	0.14	0.97	0.66	0.98
		10*	0.19	0.95	0.74	0.97
	<i>Hoog a-priori risico</i>	30*	0.47	0.84	0.92	0.90
Geboren in hoog incidentie land						
Bepalen uitgangswaarde periodiek onderzoek, reizigers	<i>Laag a-priori risico</i>	5	0.10	0.98	0.57	0.99
Contactonderzoek	<i>Medium a-priori risico</i>	10	0.19	0.95	0.74	0.97
		20	0.34	0.90	0.86	0.9
		<i>Hoog a-priori risico</i>	50*	0.68	0.69	0.96

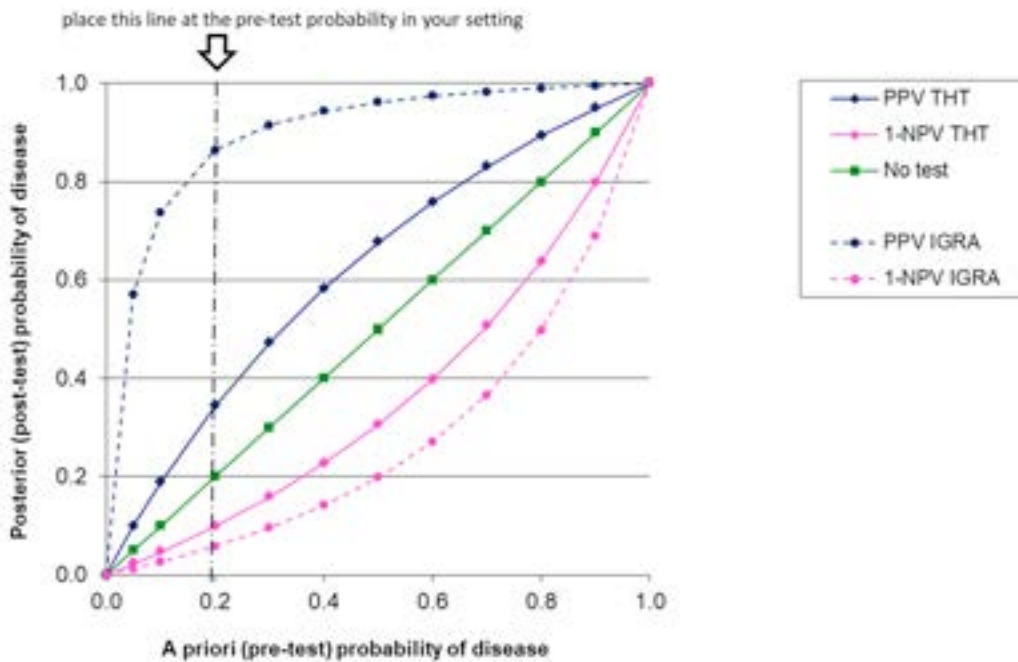
* eersteringscontacten. NPV= negatief voorspellende waarde. PPV= Positief voorspellende waarde.

Interpretatie:

Laag a-priori risico: positieve test moeilijk te interpreteren want meestal fout-positief; negatieve test bevestigt afwezigheid van infectie.

Medium a-priori risico: negatieve test geeft nog steeds betrouwbaarder informatie dan een positieve test.

Hoog a priori risico: positieve test bevestigt, negatieve test iets minder betrouwbaar maar nog steeds hoge NPV.



Uit bovenstaande blijkt dat de interpretatie van een IGRA-uitslag in belangrijke mate wordt bepaald door de setting waarin de test is uitgevoerd, omdat daarbij grote verschillen in prevalentie van de gezochte aandoening bestaan. Daarnaast verschilt de sensitiviteit van IGRA in verschillende populaties. De specificiteit is wel consistent zeer hoog.

Bij een hoge prevalentie en een sensitieve test is de positief voorspellende waarde, het percentage personen dat de te onderzoeken aandoening heeft als de test positief is, hoog. Dit is het geval bij gebruik in contactonderzoeken. Bij immigranten, waarbij de prevalentie van LTBI van vroegere datum hoog kan zijn, wijst een positieve testuitslag op LTBI, maar kan niet onderscheiden worden of het een recente of oude infectie betreft. Ook is de sensitiviteit van IGRA voor infecties in het verleden duidelijk lager dan voor recente infecties, zodat een negatieve IGRA uitslag infectie in het verleden niet kan uitsluiten(144).

Bij gebruik van een test met zeer hoge specificiteit zoals IGRA hangt de negatief voorspellende waarde in veel mindere mate af van de prevalentie maar deze daalt wel bij zeer hoge prevalenties. Bij immigranten met hoge prevalentie van LTBI kunnen dus wel foutnegatieve uitslagen voorkomen. Het is niet zeker wat hiervan de betekenis is voor de kans op actieve tuberculose, al is het huidige inzicht dat deze kans op het ontwikkelen van tbc hoger is bij personen met een positieve IGRA-uitslag in vergelijking met personen met een negatieve IGRA uitslag(77).

In een online [supplement](#) is het mogelijk zelf de sensitiviteit en specificiteit van een test, of van twee testen die met elkaar moeten worden vergeleken (bijvoorbeeld de THT en Quantiferon), in te vullen. Dan wordt een figuur zoals in bovenstaande figuur 1 en 2 gegenereerd waarin u bij elk mogelijk a priori risico op de aandoening (latente tuberculose) de posterior kans op de aandoening bij een positieve of negatieve testuitslag kunt aflezen.

Deze 'Bayes calculator' is supplement bij een (open access) comment over de vergelijking tussen Expert MTB/RIF en Expert MTB/RIF Ultra in twee verschillende trials(1).

Annex 3 Werkwijze afnemen van IGRA testen

Voorbehouden handelingen / wet BIG

- Deze handeling valt onder de wet BIG (voorbehouden handeling) en mag je alleen uitvoeren als de arts je bevoegd/ bekwaam acht en je jezelf bekwaam vindt!
- De bloedafname moet worden uitgevoerd volgens protocol venapunctie. Bij twijfel altijd de arts raadplegen.
- Verpleegkundigen mogen deze handeling zonder tussenkomst van de arts zelfstandig uitvoeren, een telefonische achterwacht is niet nodig.
- Deze handeling mag door MTM'ers zonder tussenkomst van de arts worden uitgevoerd mits er een telefonische achterwacht gerealiseerd is.

Door middel van een venapunctie kan toegang worden verkregen tot het veneuze vatenstelsel en kan veneus bloed worden afgenomen voor onderzoek. De venapunctie wordt meestal in de elleboogplooï uitgevoerd, omdat de venen daar het duidelijkst zichtbaar/voelbaar zijn en omdat de huid daar dun is, zodat de punctie minder pijnlijk is. Over het algemeen geldt dat prikken in de dominante arm het eenvoudigst is omdat daar de vaten het best ontwikkeld zijn. Vermijd venen die nog geïrriteerd zijn van eerdere puncties.

Contra-indicatie: Bij een patiënte die een okseloperatie heeft gehad i.v.m. borstkanker mag een venapunctie niet worden verricht in de arm aan die zijde.

Voorzorg: Vraag altijd naar het gebruik van bloed verdunnende medicatie. Daarbij namelijk langer afdrukken en zo nodig drukverbandje aanleggen.

Benodigdheden:

- Stoel
- Stuwband
- Deppers
- Naaldenhuls en naald (afname systeem)
- Bloedmonsterbuisen
- Naaldencontainer
- Rolpleister of verband en schaar
- Naamstickers voor op de bloedbuisen
- Laboratoriumformulieren
- Verzendmateriaal

Een goede voorbereiding is van essentieel belang om het uitvoeren van een venapunctie goed te laten verlopen. Zorg altijd dat de benodigde materialen klaar staan.

Plak sticker met gegevens cliënt op de buisjes, vergewis je ervan dat je de juiste sticker plakt op de buisjes van de patiënt die je voor je hebt. (check de gegevens met cliënt).

Werkwijze uitvoering techniek:

- Doe sieraden af en was je handen.
- Vergewis je ervan dat je de juiste cliënt voor je hebt en controleer sticker op de buisjes.
- Informeer de cliënt over de aard en het doel van de IGRA-test. (geef IGRA folder)
- Vraag de cliënt eventueel knellende kleding te verwijderen, zodat de plaats waar geprikt moet worden, goed vrij komt.
- Instrueer de cliënt om arm te strekken met elleboogplooï naar boven.
- Leg de stuwband boven het aan te prikken vat aan.
- Vraag de cliënt een vuist te maken.

- Zoek een zichtbare en/of voelbare vene uit; bij voorkeur in de holte van de elleboog, indien dit te lang duurt de stuwband even losmaken en daarna de procedure opnieuw starten.
- Draai naald op het afnamesysteem.
- Doorsteek de huid met de naaldopening naar boven, onder een hoek van 30 tot 45 graden.
- Bij rollende vaten is het vat tussen twee vingers te fixeren. Druk de huid iets op en prik midden tussen de twee vingers.
- Stabiliseer de naald met een hand en druk met de andere hand de buis langzaam aan.
- Maak de stuwband los en vraag de cliënt de vuist te openen.
- Haal de gevulde buis van het afnamesysteem af. Bij QFT-plus betreft het 4 buizen of 1 heparinebuis.
- De buizen moeten direct een paar maal gezwenkt worden om stolling te voorkomen.
- Verwijder de naald.
- Druk de vene goed af met een depper, vraag eventueel of de cliënt dit kan doen.
- Draai de naald van het afnamesysteem af in de speciale naaldenbeker.
- Verbind de arm met rolpleister of verband.
- Plak sticker met gegevens cliënt op de buis, vergewis je ervan dat je de juiste sticker plakt op de buisjes van de patiënt die je voor je hebt. (check de gegevens met cliënt).
- Schud de gevulde buis goed voordat deze in de envelop wordt gedaan.

LET OP

1. **De bloedmonsters moeten afgegeven worden bij de receptie vóór het afgesproken uur (conform afspraken met laboratoria in verband met het transport en verwerking in het laboratorium).**
2. **Op vrijdag kan IGRA alleen in overleg met het laboratorium afgenomen worden.**

Werkwijze bij bloedafname in het ziekenhuis:

- De MTM'er geeft QFT-GiT Plus labformulier mee aan de cliënt met het verzoek bloed te gaan prikken van maandag t/m donderdag vóór ... uur en maakt een notitie in iTBC.
- MTM-er noteert dit op de VIP kaart en in iTBC.

Werkwijze verwerken van de uitslagen:

- Noteer de uitslagen in iTBC
- Bij positieve QFT-GiT PLUS uitslag:
 - Plan cliënt z.s.m. in voor consult arts en röntgenfoto (indien nodig).
 - Maak uitnodigingsbrief aan in iTBC en verstuur naar cliënt.
- Bij negatieve QFT-GiT PLUS uitslag:
 - Maak afsluitende brief "Quantiferon negatief na THT reactie" aan en verstuur deze naar huisarts (indien de cliënt hier toestemming voor gegeven heeft).
 - Maak brief "Quantiferon negatief" in iTBC en verstuur naar cliënt.

NB. Als de arts toch revisie van de cliënt nodig acht, staat dit vermeld bij de aantekeningen, en wordt een vervolg afspraak gemaakt.
- Bij indeterminate QFT-GiT PLUS uitslag:
 - Overleg met de aanvragend arts of en wanneer de test herhaald moet worden.
- Administreer alle andere benodigde handeling volgens werkafspraken.