



# AANBEVELINGEN UIT DE RICHTLIJN DIAGNOSTIEK (LATENTE) TUBERCULOSE- INFECTIE (LTBI)



# INHOUD

◇ <u>Welke testen zijn beschikbaar en wat zijn de eigenschappen van deze testen</u>	4
◇ <u>Diagnose van LTBI in specifieke groepen</u>	5
◇ <u>Hoe moeten de testen in de verschillende doelgroepen worden gebruikt?</u>	6
◇ <u>Stroomschema's per doelgroep</u>	7
- <u>Bron- &amp; contactonderzoek bij normale immuniteit</u>	8
- <u>Eenmalig of periodiek onderzoek bij normale immuniteit</u>	10
- <u>Alle indicaties bij immuungecompromitteerde personen</u>	12

# VOORWOORD

Voor u ligt de praktische uitwerking van de richtlijn LTBI diagnostiek. Het bevat de aanbevelingen van de richtlijn en de stroomschema's in een handzaam formaat. De volledige digitale versie van de richtlijn is te vinden op de Kennisbank > Richtlijnen > LTBI > 4.2 Richtlijn diagnostiek LTBI.

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

Revisie September 2023

## LIJST MET AFKORTINGEN EN VERKLARINGEN

BCG:	Bacillus Calmette Guérin
IGRA:	Interferon-Gamma Release Assay
LTBI:	Latente tuberculose-infectie
NVALT:	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVK:	Nederlandse vereniging voor Kindergeneeskunde
NVMM:	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
QFT-Plus:	QuantiFERON®-TB Plus
QFT-GIT:	QuantiFERON®-TB Gold In-Tube
TBC:	Tuberculose
THT:	Tuberculinehuidtest (reactie van Mantoux)
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor-alfa

# WELKE TESTEN ZIJN BESCHIKBAAR EN WAT ZIJN DE EIGENSCHAPPEN VAN DEZE TESTEN?

## Aanbevelingen uit hoofdstuk 4

### ALGEMENE AANBEVELINGEN

1. Voor screening op LTBI kunnen zowel de THT als IGRA testen gebruikt worden.
2. Bij THT  $\geq 5$  of 10 mm (afhankelijk van de voorafkants op recente infectie met *M. tuberculosis*) of positieve IGRA moet actieve tuberculose uitgesloten worden alvorens de diagnose LTBI gesteld kan worden.
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.
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.
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.

### Aanbevelingen NVMM ten aanzien van interpretatie IGRA

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

# DIAGNOSE VAN LTBI IN SPECIFIEKE GROEPEN

## Aanbevelingen uit hoofdstuk 5

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

### 5.2 DIAGNOSE VAN LTBI bij immunogecompromitteerde personen na expositie aan tuberculose

1. Voor de diagnostiek van (latente) tbc-infectie bij immunogecompromitteerde 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*.
2. Bij immunogecompromitteerde 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.
3. Bij immunogecompromitteerde personen met een hoge waarschijnlijkheid van expositie sluit negatieve diagnostiek LTBI niet uit 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.
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  $\geq 10$ mm te testen met een IGRA. De uitslag van de IGRA is doorslaggevend voor het bewijs van een infectie met *M. tuberculosis complex*.
3. Conform de adviezen van de fabrikant, dient een uitslag van de QFT  $\geq 0.35$  IU/ml als bewijzend voor een immunoreactie 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.

# HOE MOETEN DE TESTEN IN DE VERSCHILLENDE DOELGROEPEN WORDEN GEBRUIKT?

## Aanbevelingen uit hoofdstuk 6

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 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 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.

## AFKAPPUNTEN VOOR THT-REACTIE

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

\*ongeacht BCG

#uitslag van de IGRA is doorslaggevend;

# STROOMSCHEMA'S PER DOELGROEP

## DE DIAGNOSTIEK VAN LTBI is uitgewerkt voor de volgende doelgroepen:

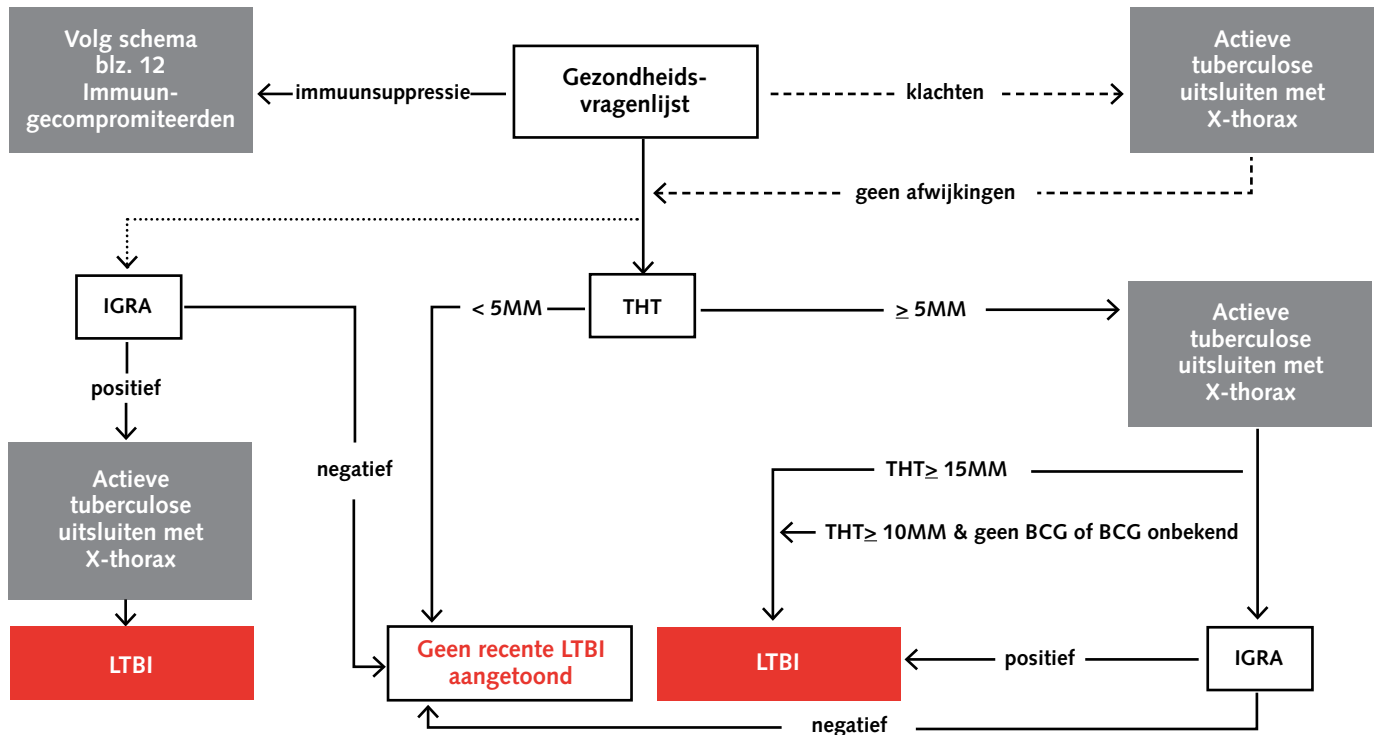
1. Bron- & contactonderzoek bij normale immuniteit en leeftijd  $\geq 5$  en  $< 5$  jaar
2. Eenmalig of periodiek onderzoek bij normale immuniteit en leeftijd  $\geq 5$  en  $< 5$  jaar
3. LTBI-screening bij immuungecompromitteerde personen

## ALGEMENE AANBEVELINGEN bij de stroomschema's:

- 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.

# INDICATIE: BRON- & CONTACT-ONDERZOEK 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  $\geq 5$  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  $\geq 10$  mm prevaleert voor diagnose LTBI. Vervolgtest met IGRA heeft geen toegevoegde waarde.
- Indien THT  $\geq 5$  mm en  $< 10$  mm: vervolgtest met IGRA --> de uitslag van de IGRA prevaleert.

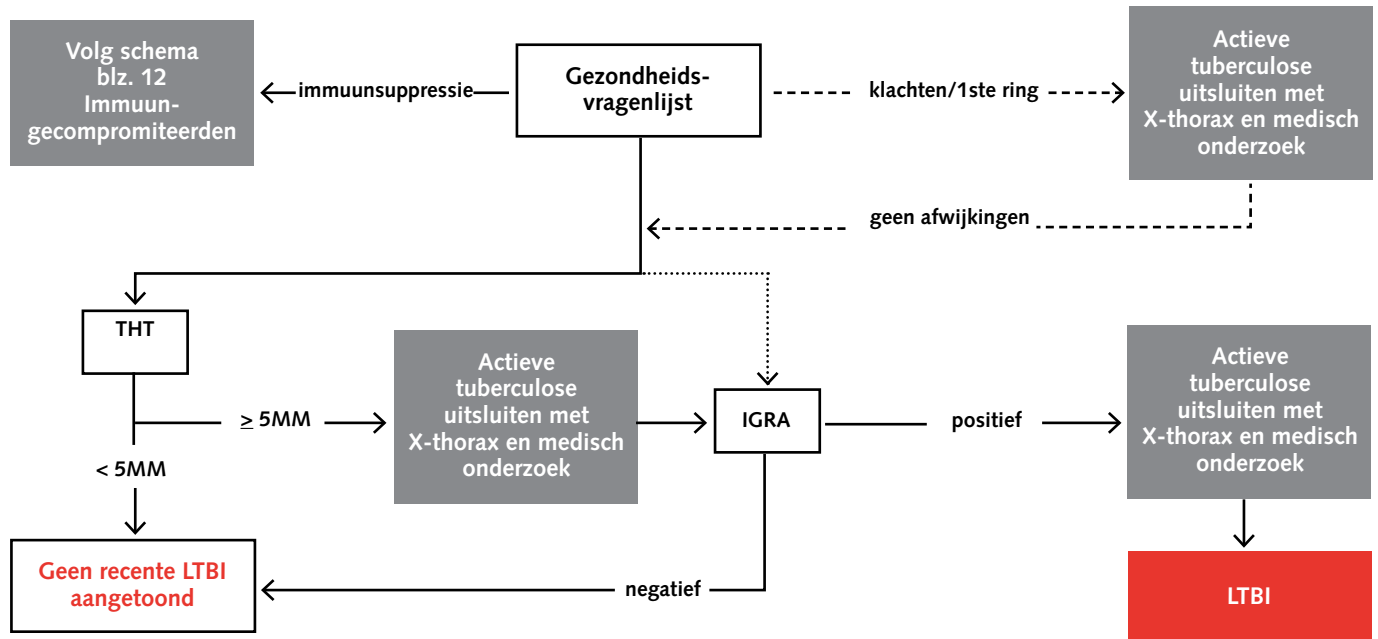
### BCG-gevaccineerde kinderen:

#### Screenen op LTBI met THT.

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



## Bron- en contactonderzoek bij leeftijd $\geq 5$ jaar



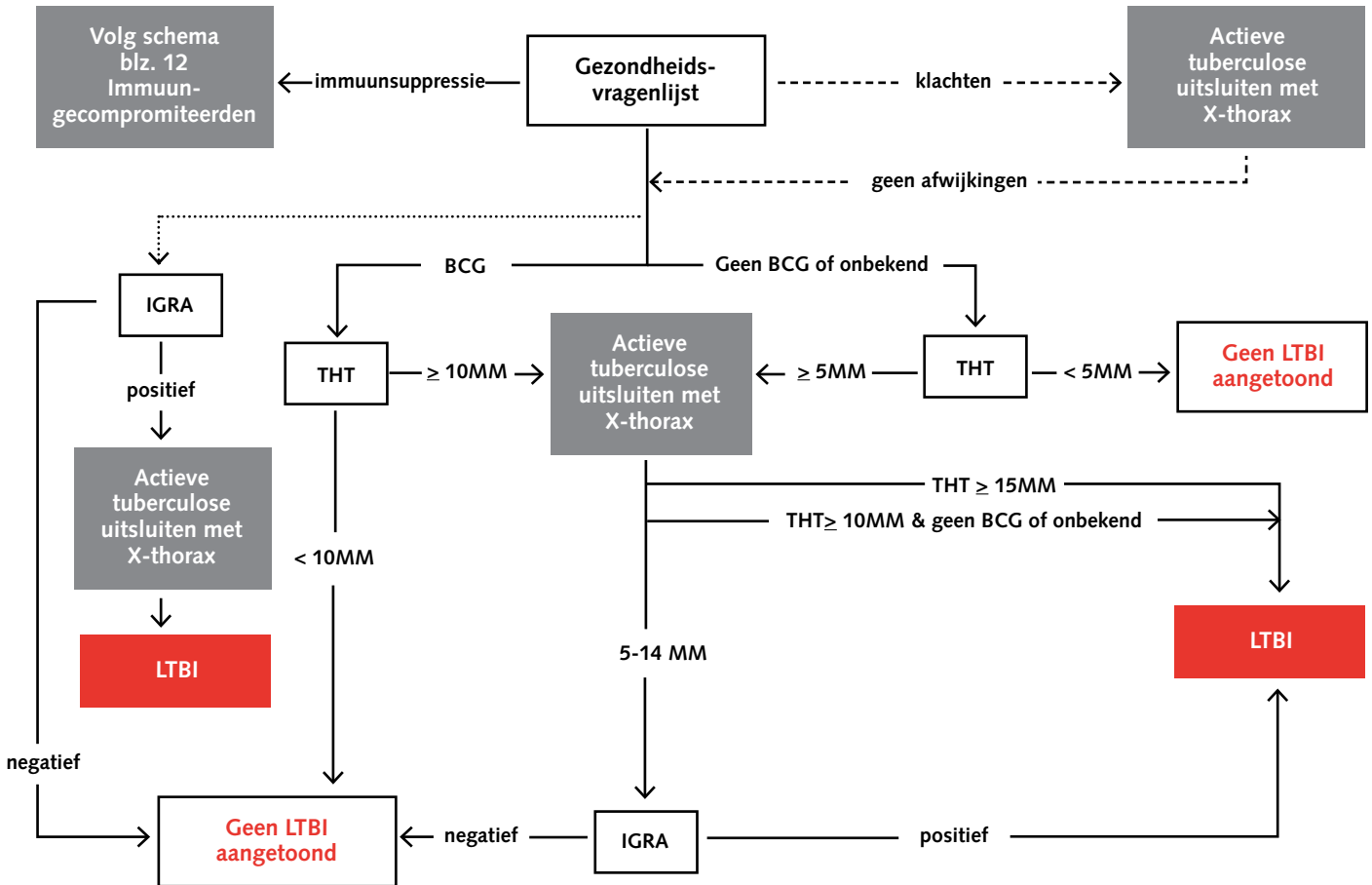
### AANBEVELINGEN

- 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 immunocompetente 2e en 3e ringscontacten met een positieve THT reactie ( $>5mm$ ) en/of een positieve IGRA en/of afwijkende thoraxfoto moet actieve tuberculose uitgesloten worden.
- 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.

# 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 wanneer de THT positief is, hetzij direct een IGRA.

## Eenmalig onderzoek, doelgroep kinderen < 5 jaar



## AANBEVELINGEN

- Bij alle kinderen met THT  $\geq 5$  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.

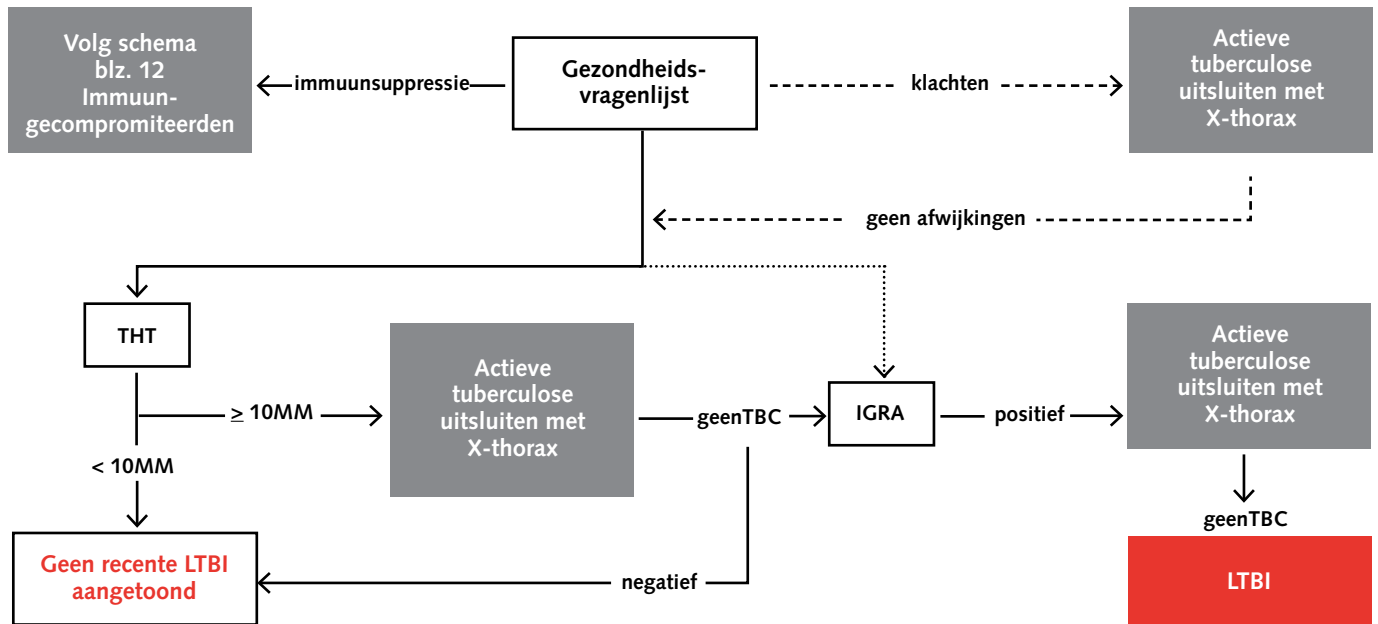
### Kinderen < 5 jaar, zonder BCG, of BCG-vaccinatie onbekend:

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

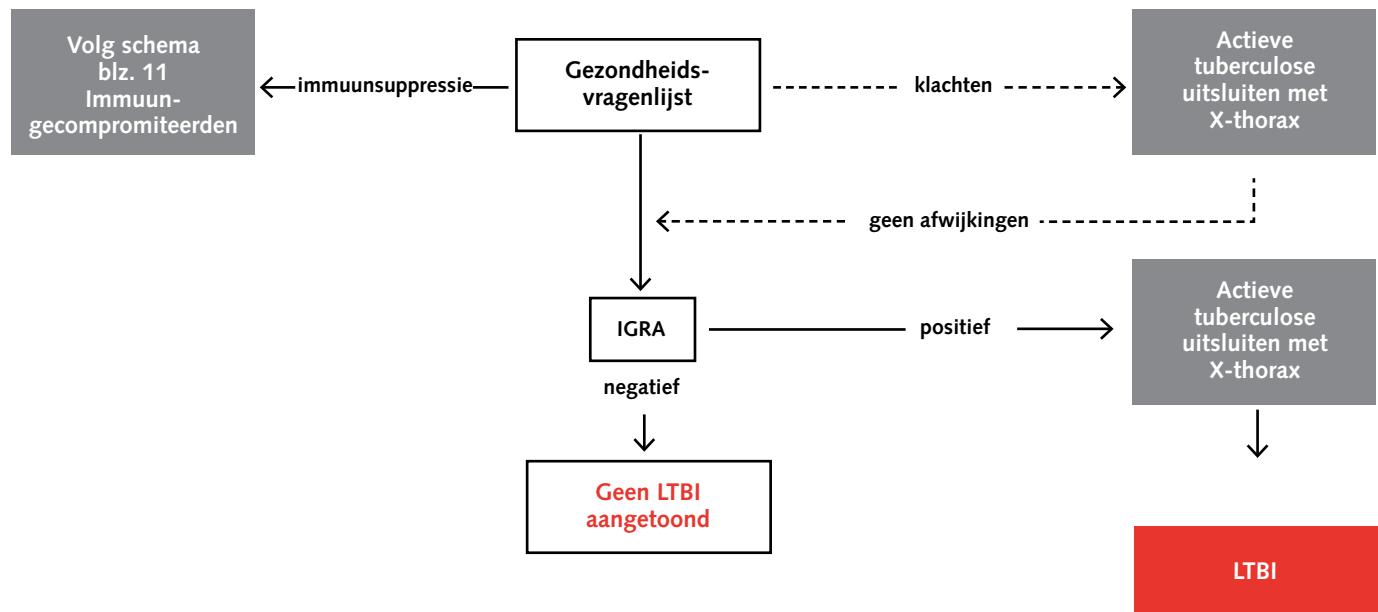
### BCG-gevaccineerde kinderen < 5 jaar:

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

## Doelgroep geen BCG of BCG onbekend bij leeftijd $\geq 5$ jaar



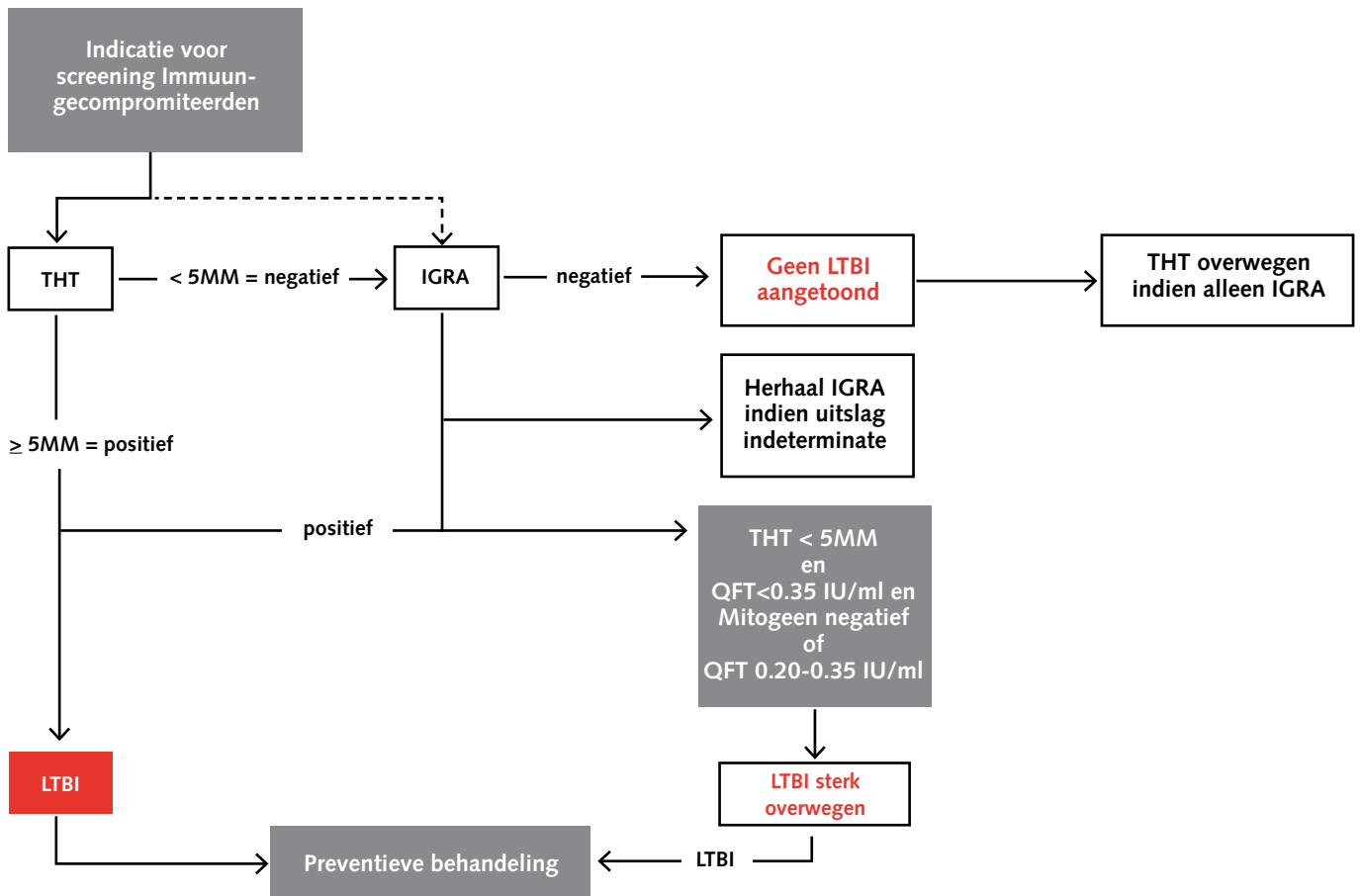
## Doelgroep BCG gevaccineerd of bekend met THT $\geq 5$ mm bij leeftijd $\geq 5$ jaar



### AANBEVELINGEN

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

# ALLE INDICATIES BIJ IMMUNGECOMPROMITTEERDE PERSONEN (ALLE LEEFTIJDEN)



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

**Tabel** Samenvatting interpretatie THT / IGRA

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