

1	Algemeen	3
2	Ziekte	3
2.1	Verwekker	3
2.2	Pathogenese	4
2.3	Incubatieperiode	4
2.4	Ziekteverschijnselen	5
2.5	Verhoogde kans op ernstig beloop	5
2.6	Immuniteit	5
3	Diagnostiek	6
3.1	Microbiologische diagnostiek	6
3.2	Overige diagnostiek	8
4	Besmetting	8
4.1	Reservoir	8
4.2	Besmettingsweg	8
4.3	Besmettelijke periode	9
4.4	Besmettelijkheid	9
5	Desinfectie	9
6	Verspreiding	9
6.1	Risicogroepen	9
6.2	Verspreiding in de wereld	10
6.3	Voorkomen in België	10
7	Behandeling	10
8	Primaire preventie	12
8.1	Vaccinatie	12
8.2	Overige preventieve maatregelen	12
9	Maatregelen naar aanleiding van een geval	13
9.1	Bronopsporing	13
9.2	Contactonderzoek	13
9.3	Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten	13
9.4	Profylaxe	13
9.5	Wering van werk, school of kinderdagverblijf	14
10	Overige activiteiten	14
10.1	Meldingsplicht	14
10.2	Inschakelen van andere instanties	15
10.3	Andere protocollen en richtlijnen	15
10.4	Beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	15
10.5	Literatuur	15

1 Algemeen

Tuberculose is een ziekte die wordt veroorzaakt door infectie met bacteriën van het *Mycobacterium tuberculosis*-complex. Naast de *M. tuberculosis* behoren onder meer de *M. bovis* en de *M. africanum* tot deze groep. De naam is ontleend aan de typerende ‘tubercula’ (Latijn, meervoud voor knobbel) die worden aangetroffen in de aangedane weefsels en ontstaan zijn door een granulomateuze ontstekingsreactie. Opgravingen doen vermoeden dat tuberculose al in de prehistorie bestond. Tuberculose is in de loop der eeuwen uitgegroeid tot een ernstige volksziekte. In het begin van de 19e eeuw bereikte de epidemie in Europa zijn hoogtepunt, met een morbiditeit en sterfte van respectievelijk 10% en 1% van de bevolking. In 1882 ontdekte Robert Koch dat de ziekte veroorzaakt werd door de tuberkelbacterie (*M. tuberculosis*). Röntgenstralen, in 1895 ontdekt door Wilhelm Conrad Röntgen, droegen bij tot een verbetering van de diagnostiek van tuberculose. De tbc-bestrijding in Vlaanderen kent een historie van meer dan 100 jaar. Eind 19de eeuw werden door allerlei organisaties (particulieren, feitelijke verenigingen, ziekenfondsen, religieuze congregaties, intercommunales en provincies) tal van initiatieven genomen om de tbc te helpen bestrijden. Aanvankelijk lag het zwaartepunt op het isoleren van besmettelijke patiënten in sanatoria en het organiseren van contactonderzoek vanuit dispensaria en met mobiele röntgenopsporingsdiensten. In 1944 werd streptomycine, het eerste tuberculostatische geneesmiddel, ontdekt door Selman Waksman en Albert Schatz. De op dit moment belangrijkste geneesmiddelen, isoniazide (INH) en rifampicine, werden respectievelijk in 1952 en 1957 ontdekt. In de westerse wereld is tuberculose gedurende de 20e eeuw sterk afgenomen, wat wordt toegeschreven aan een combinatie van de volgende factoren: de algemene verbetering van de levensomstandigheden, sanering van de veestapel, een georganiseerde tuberculosebestrijding en een adequate medicamenteuze behandeling. Wereldwijd is de situatie minder rooskleurig. Onder invloed van demografische factoren (bevolkingsgroei) en de hiv-epidemie neemt in Afrika, (Oost-)Europa en Azië het aantal nieuwe ziektegevallen nog steeds iets toe. Jaarlijks krijgen bijna negen miljoen mensen de ziekte tuberculose en sterven ruim anderhalf miljoen mensen aan de directe gevolgen ervan. De laatste jaren wordt in toenemende mate het wereldwijde voorkomen van multiresistentie onderkend. Multiresistente tuberculose (MDR-tbc) betekent dat de bacterie ongevoelig is voor ten minste de twee meest krachtige medicijnen tegen tuberculose, namelijk isoniazide en rifampicine. In 2006 is de extensief resistente tuberculose (XDR-tbc) gedefinieerd. Het betreft MDR-tbc, waarbij bovendien resistentie tegen tweedelijsgeneesmiddelen bestaat en wel tegen ten minste één van de fluorquinolones en tegen één van de injecteerbare middelen (amikacine, kanamycine of capreomycine). De resistentie tegen tuberculosegeneesmiddelen in België is min of meer constant sinds het begin van deze eeuw. Er worden gemiddeld 15 nieuwe gevallen van MDR-tbc in België per jaar gediagnosticeerd. De resistentie van tweedelijsgeneesmiddelen neemt echter toe sinds 2006, wat de behandeling van deze gevallen extra bemoeilijkt. Van 2001 tot 2009 werden 8 gevallen van XDR gevonden in België.

2 Ziekte

2.1 VERWEKKER

De belangrijkste verwekker van tuberculose is *Mycobacterium (M.) tuberculosis*. Met *M. bovis*, *M. africanum*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. canetti* en *M. microti* behoort deze bacterie tot het *M. tuberculosis*-complex, een groep binnen het genus *Mycobacterium*, dat verder bestaat uit vele soorten niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM), waarvan *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. goodii*, *M. malmoense* en *M. avium* bekende voorbeelden zijn. De dunne, staafvormige tuberkelbacterie is 2-5 µm lang, strikt aeroob en niet spoorvormend, en vermenigvuldigt zich zowel intra-als extracellulair met een gemiddelde replicatietijd van 20 uur. Een belangrijke eigenschap van de tbc-bacterie is dat deze na infectie lange tijd (een mensenleven) latent aanwezig



kan blijven in het lichaam. Onder voor hen gunstige omstandigheden kunnen latent aanwezige mycobacteriën opnieuw gaan delen en klinische ziekte veroorzaken. Niet-tuberculeuze mycobacteriën kunnen soms tuberculoseachtige ziektebeelden veroorzaken, wat verwarrend is bij de diagnostiek.

2.2 PATHOGENESE

Allereerst speelt zich de primaire infectie af. Nadat bacteriën zijn ingeademd en de alveoli hebben bereikt, worden deze in de longen gefagocyteerd door de alveolaire macrofaag. De bacteriën worden in eerste instantie naar de regionale lymfeklier versleept (= primair complex) en tevens kan inzaaiing van andere organen via lymfe- en bloedvaten plaatsvinden. Antigenpresentatie door de macrofagen roept vervolgens een T-cel (Th1)-afhankelijke immuunrespons op. Als bewijs hiervoor is in de loop van 3 tot 8 weken overgevoeligheid voor tuberculine aantoonbaar, waarna men spreekt van een latente tuberculose-infectie (LTBI). Meestal zal de primaire infectie geen klachten veroorzaken. In een klein percentage van de gevallen ontstaat in aansluiting aan de primaire infectie een primotuberculose met zichtbare afwijkingen op het röntgenbeeld: zelden is de primaire longhaard zichtbaar, vaak alleen een vergrote lymfeklier. De primotuberculose kan zich, indien geen therapie is ingesteld, vanuit de lymfeklier en/of de primaire haard verder verspreiden door de gehele long(en) en symptomen veroorzaken.

Als complicatie van een primotuberculose kan zich ten gevolge van bovengenoemde hematogene of lymfogene disseminatie onder andere een meningitis of pleuritis voordoen. Indien er sprake is van hematogene uitzaaiing, leidt dit tot acute ernstige ziekte en spreekt men van miliaire tuberculose, die gekenmerkt is door multipole haardvormige afwijkingen (milia-gerstenkorrels: 3 mm groot) op de thoraxfoto en in andere organen. Niet-primaire of postprimaire longtuberculose treedt op als activering plaatsvindt van de latente tuberculose-infectie (LTBI). Een afname van de afweer bij de gastheer kan de aanleiding hiertoe zijn, maar vaak is de oorzaak niet te achterhalen. Voorbeelden van ziekten of omstandigheden die aanleiding kunnen geven tot een verminderde weerstand zijn hivinfectie, diabetes mellitus, ondervoeding, alcohol- en drugsverslaving, maligniteit, radiotherapie, hemodialyse en behandeling met immunosuppressiva (corticosteroïden, TNF-alfa-remmers, anti-rejectietherapie na transplantatie) en psychische stressfactoren. Van de genoemde factoren geven een gelijktijdige infectie met hiv en anti-TNF-alfatherapie de grootste kans op activatie van een latent aanwezige infectie. Men onderscheidt bij de postprimaire vormen secundaire pulmonale tuberculose en secundaire extrapulmonale tuberculose. Postprimaire pulmonale tuberculose (ftisis, tering) is de meest voorkomende vorm. Hierbij kunnen zich haarden ontwikkelen met centraal verkazende necrose (gesloten tuberculose), waarin door verweking holten (cavernes) ontstaan, die doorbreken in de lagere luchtwegen (open tuberculose). Er bestaat dan besmettingsgevaar voor de omgeving en bij direct microscopisch onderzoek van het sputum (Ziehl-Neelsenkleuring (ZN) en auraminekleuring) kunnen dan mycobacteriën gevonden worden. Postprimaire extrapulmonale tuberculose is vooral gelokaliseerd in de lymfeklieren, de longvliezen, het skelet (wervels en gewrichten), de nieren, de darmen, de geslachtsorganen en de hersenen.

2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode varieert van 8 weken tot levenslang. Na een infectie wordt ongeveer 10% van de mensen ziek, waarvan 80% in de eerste 2 jaar. De resterende 20% ontwikkelt de ziekte pas na een langere periode, die soms tientallen jaren kan beslaan. In het geval van een anti-TNF-alfa-therapie of gelijktijdige hivinfectie is de kans op overgang van infectie naar ziekte beduidend hoger (bij hiv $\pm$ 5-8% per jaar in plaats van 10% gedurende het leven). Daardoor is de gemiddelde incubatietijd bij hiv-geïnfecteerden veel korter.



2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

De primaire infectie verloopt doorgaans symptoomloos (LTBI, latente tuberculose-infectie). Indien LTBI overgaat in een primotuberculose, kunnen geleidelijk symptomen ontstaan, maar vaak gebeurt dit symptoomloos. De symptomen (indien aanwezig) betreffen algemene verschijnselen (koorts, moeheid, lusteloosheid, vermagering, subfebriele temperatuur en nachtzweeten) en/of symptomen veroorzaakt door de lokalisatie van het ziekteproces in de long of pleurae: hoesten, hemoptoë, pijn en kortademigheid. Ook bij postprimaire vormen van tuberculose zijn er algemene verschijnselen die weinig typisch zijn, tenzij een duidelijke lokalisatie op de voorgrond staat. Bij longtuberculose bestaat meestal een aanhoudende productieve hoest en eventueel hemoptoë. Spondylitis tuberculosa kan zich behalve door rugpijn ook manifesteren door een verzakkingsabces, terwijl lymfadenitis tuberculosa zich meestal manifesteert door pijnloze klierzwellen in de hals. Hematurie of steriele pyurie kan het enige symptoom van niertuberculose zijn. Hoewel in Nederland en België nieuwe infecties met *M. bovis* zeldzaam zijn, treedt reactivering van oude infecties nog wel op, meestal in de vorm van intestinale tuberculose. Klachten die daarbij kunnen optreden zijn chronische diarree en darmkrampen. Boviene tuberculose kan ook in de long zijn gelokaliseerd en is dan klinisch niet te onderscheiden van longtuberculose door *M. tuberculosis*. Ook kan een systemisch beeld (met onder meer afwijkingen op de thoraxfoto) ontstaan na blaasspoeling met *M. bovis*-BCG (Bacille Calmette Guérin) wegens een oppervlakkig blaascarcinoom.

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

Een tuberculose-infectie verloopt doorgaans symptoomloos. Bij een gelijktijdige hivinfectie is er soms een atypische presentatie, waarbij het klassieke klinisch beeld (cavernes, voorkeurslokalisaties) en de klassieke histopathologische kenmerken ontbreken. Deze atypische presentatie, die vooral in een verder gevorderd stadium van de hivinfectie wordt waargenomen (aantal CD4-cellen in bloed < 200), is het gevolg van de gestoorde cellulaire immuniteit. Bij hiv-geïnfekteerden komen relatief vaker gedissemineerde vormen van tuberculose en/of gegeneraliseerde lymfadenopathie voor, dan wel andere vormen van extrapulmonale tuberculose. Sinds 1993 is elke vorm van tuberculose bij gelijktijdige hivinfectie een indicatorziekte voor aids. Door het gebruik van TNF-alfa-remmers kan zich bij een in het verleden geïnfecteerd persoon zeer snel een nogal eens letaal verlopende tuberculose ontwikkelen. Alle personen die dergelijke middelen gaan gebruiken moeten worden gescreend op de aanwezigheid van een tbc-infectie (anamnestisch en middels een tuberculinehuidtest) en zo nodig preventief worden behandeld. Ook moet men bij deze patiënten bedacht zijn op een versneld en ernstig beloop na contact met besmettelijke patiënten.

2.6 IMMUNITEIT

Tot aan de ontwikkeling van een specifieke, verworven cellulaire immuniteit, 3-8 weken na infectie, kunnen de bacteriën zich in de macrofagen vermenigvuldigen. De specifieke immuunrespons, zichtbaar gemaakt met de tuberculinehuidtest (THT, ook Mantoux-test genoemd), is in principe levenslang aanwezig, maar biedt geen bescherming tegen het optreden van de ziekte tuberculose. De door vaccinatie met BCG opgewekte T-cel-afhankelijke immuunrespons biedt slechts een beperkte en onvoorspelbare bescherming tegen postprimaire vormen van tuberculose. Beter is de bescherming tegen vroege verspreiding van bacteriën direct na de primaire infectie en daarmee tegen complicaties zoals meningitis tuberculosa en miliaire tuberculose.



3 Diagnostiek

3.1 MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

Bij de bespreking van de diagnostiek moet een onderscheid worden gemaakt tussen:

- de diagnostiek van infectie;
- de diagnostiek van actieve ziekteprocessen.

Diagnostiek van tuberculose-infectie door middel van de tuberculinehuidtest en interferon-gamma-gebaseerde bloedtesten

Een ooit doorgemaakte infectie met de tbc-bacterie kan worden vastgesteld met behulp van de tuberculinehuidtest (THT). Deze test wordt zowel voor individuele diagnostiek (contactopsporing, personen met klachten) als voor epidemiologisch onderzoek op populatieniveau gebruikt. Daarnaast zijn sinds enkele jaren bloedtesten op de markt die gebaseerd zijn op het meten van interferon-gamma productie. Bij deze interferon-gammatesten (interferon-gamma release assays; IGRA's) wordt gebruik gemaakt van het principe dat T-cellen van personen die gesensitiseerd zijn met *M. tuberculosis*-antigenen interferon-gamma produceren als zij opnieuw met deze antigenen in contact komen. In tegenstelling tot de THT vertoont de IGRA-respons geen kruisreactie met BCG-vaccinatie, wat de test specifiek maakt. In Vlaanderen is de exacte plaats van deze nieuwe testen (Quantiferon-TB Gold en T-SPOT.TB) voor de individuele diagnostiek en voor epidemiologische doeleinden momenteel nog niet duidelijk. Er zijn reeds verschillende internationale richtlijnen verschenen. Momenteel is een onderzoek bezig voor de implementatie in Vlaanderen.

De betekenis van de tuberculinehuidtest (THT)

De THT is vooral van belang voor het vaststellen van infecties in het kader van een contactonderzoek of in het kader van een periodieke screening wegens een (mogelijke) continue blootstelling. Sinds 2003 worden voor de interpretatie van de THT verschillende afkappunten gebruikt (5, 10 en 18 mm). Het gekozen afkappunt hangt af van de onderzochte persoon en van het doel van het onderzoek. De uitslag van een THT bij een patiënt met verdachte klinische en/of röntgenologische verschijnselen vormt niet meer dan een ondersteuning voor de diagnostiek.

Praktische aspecten van de THT

Het onderzoek berust op de overgevoeligheidsreactie van het vertraagde type, die het lichaam 3 tot 8 weken na de infectie ontwikkelt tegen (producten van) *M. tuberculosis*. Na intradermale inspuiting van 2IU PPD RT23 tuberculine (van het Statens Seruminstituut Kopenhagen die 2 tuberculine-eenheden bevat (IU) per 1/10 ml) wordt ongeveer 72 uur later een lokale reactie zichtbaar. De reactie dient na ten minste 3 tot hooguit 5 dagen door ervaren onderzoekers te worden afgelezen in millimeters induratie in één richting, dwars op de onderarm.

THT

De interpretatie van de tuberculinehuidreactie wordt beïnvloed door persoonsgebonden factoren en de klinische of epidemiologische situatie die aanleiding vormde voor de test. De interpretatie kan ingewikkeld zijn en behoort door een deskundige gedaan te worden: een verpleegkundige of arts van de dienst Infectieziektebestrijding van Toezicht Volksgezondheid (ToVo) of de Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding (VRGT).

De THT is niet specifiek voor het aantonen van infectie met *M. tuberculosis*: ook na BCG-vaccinatie kan een induratie optreden, evenals na infectie met andere mycobacteriën zoals *M. avium* en *M. kansasii*, zij het meestal met een geringere induratie. De gevoeligheid van de THT voor detectie van eerdere besmetting met tuberkelbacteriën is $\pm 95\%$. Bij ernstige actieve tuberculose wordt tot in 30% van de gevallen een tijdelijk negatieve THT-reactie waargenomen. Dit wordt 'anergie' genoemd. Ook het gebruik van immunosuppressiva, een gevorderde hivinfectie of het bestaan van virale infecties (met name mazelen) kan aanleiding zijn tot



foutnegatieve reacties. Voor de interpretatie van de THT worden sinds 2003 de volgende afkappunten gehanteerd:

< 5 mm: Negatief

5-9 mm: Meestal negatief

Positief: in geval van hivinfectie of ernstige immunodeficiëntie
Twijfelachtig: in geval van nauw contact met een besmettelijke tuberculosepatiënt (positief sputum op rechstreeks \$ microscopisch onderzoek of op kweek) en bij jonge kinderen (tot 5 jaar) en oudere personen (vanaf 65 jaar)

10-17 mm: Positief: in geval van nauwe contacten van besmettelijke tuberculosepatiënten en/of indien er een verhoogd risico is op tuberculose-infectie of aanwezigheid van één of meer risicofactoren voor het ontwikkelen van actieve tbc.

Twijfelachtig: bij afwezigheid van risicofactoren en/of indien antecedenten van recente (minder dan 5 jaar) BCG-vaccinatie

> = 18 mm: Positief

Diagnostiek van actieve tuberculose

Voor het stellen van de diagnose 'tuberculose' is het vooral van belang dat de arts aan de mogelijkheid hiervan denkt. Hoewel de klinische symptomen over het algemeen niet van doorslaggevende aard zijn, levert de anamnese niet zelden belangrijke informatie op: land van afkomst, (eerder) contact met een tbc-patiënt, eerdere ziekte-episoden of een reis naar landen met een hoge prevalentie. Een zekere diagnose wordt echter op het moment alleen met behulp van bacteriologisch onderzoek (kweek als gouden standaard) gesteld.

Bacteriologie

In principe kan elk lichaamsvocht of weefsel worden onderzocht. Het verdient aanbeveling om bij verdenking op tuberculose steeds meerdere monsters af te nemen voor bacteriologisch onderzoek. Voor sputumonderzoek moet bij voorkeur ochtendsputum worden afgenomen om de kans op een foutnegatieve uitslag te beperken. Bij verdenking op tuberculose wordt een 'direct' microscopisch onderzoek aangevraagd, waarvan het resultaat meestal binnen 24 uur bekend is. Het zal vaak in eerste instantie een auraminekleuring betreffen, welke vervolgens bevestigd wordt met een Ziehl-Neelsenkleuring (ZN). Het directe microscopisch onderzoek is echter alleen positief bij een hoge concentratie aan tuberkelbacteriën in het onderzochte materiaal (50% kans bij 6000 bacteriën per ml sputum). Het microscopisch onderzoek is dan ook van groot belang omdat binnen enkele uren de meest besmettelijke patiënten kunnen worden geïdentificeerd. Microscopie maakt geen onderscheid tussen *M. tuberculosis* en niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM). De cultuur of kweek is nog steeds de gouden standaard en bovendien noodzakelijk voor de bepaling van de gevoeligheid voor tuberculostatika. De lange tijd tussen de afname van het klinisch materiaal en het bekend worden van de kweekuitslag (tegenwoordig ten minste 2-3 weken) is een nadeel van deze diagnostische methode. Via een snellere techniek, de polymerasechainreactie (PCR), kan sputum en/of ander lichaamsmateriaal op tuberculosebacteriën onderzocht worden. De techniek is gebaseerd op vermenigvuldiging van een specifiek stukje DNA van een micro-organisme. Een complementair stukje DNA (primer) bindt zich aan één van de uiteinden van dat betreffende stuk DNA. Vervolgens worden deze stukjes uit het DNA geknipt en vermenigvuldigd tot dusdanige hoeveelheden dat deze detecteerbaar worden. Tegenwoordig kunnen vrijwel alle klinisch relevante mycobacteriën met moleculaire testen geïdentificeerd worden.

Slechts een kleiner deel van de laboratoria doet zelf een gevoeligheidsbepaling. De meeste laboratoria zenden hun tuberculosestammen naar het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) voor gevoeligheidsbepaling. Op vraag kan er ook een epidemiologische typering gebeuren van de stam, maar dit is geen routine. De resultaten van de DNA-typering kunnen gebruikt worden voor het opsporen van laboratoriumcontaminaties, voor onderzoek, voor bron- en contactopsporing en uitbraakmanagement en bij het epidemiologisch onderzoek naar tuberculose.



WIV
Engelandstraat 642
1180 Brussel
02 373 32 12
<https://nrchm.wiv->

Histologie

Het klassieke histologische beeld bij tuberculose toont granulomata met centrale necrose en langerhans-reuzencellen. Met betrekking tot de differentiaaldiagnose met sarcoïdose dient te worden vermeld dat het ontbreken van centrale necrose de diagnose tuberculose niet uitsluit. Histologisch onderzoek op tuberculose, bijvoorbeeld van een klierbiopt, dient steeds vergezeld te gaan van een kweek. Dit moet vooraf expliciet worden aangevraagd om te voorkomen dat al het materiaal in de formaline belandt en daardoor onbruikbaar wordt voor bacteriologisch onderzoek. Microscopie en de gevoeliger PCR-techniek zijn eventueel nog wel mogelijk.

3.2 OVERIGE DIAGNOSTIEK

Röntgenonderzoek

Longtuberculose kan zich op de thoraxfoto op vele, typische en atypische, manieren presenteren. In de praktijk wordt het röntgenonderzoek van de thorax gebruikt voor onderzoek van individuele patiënten of om risicogroepen te screenen op de aanwezigheid van verdachte afwijkingen om zo de patiënten te selecteren die in aanmerking komen voor nader onderzoek. Klassiek zijn de infiltratieve afwijkingen, vooral in de bovenvelden, met holtevorming. De verdenking op longtuberculose vanwege het beeld op de röntgenfoto dient altijd gevolgd te worden door bacteriologisch onderzoek van sputum of van materiaal verkregen bij bronchoscopie. Bij hiv-geïnfekteerden of andere immuno-incompetenten met een actieve tuberculose worden relatief vaak atypische beelden gezien en kunnen afwijkingen op de longfoto zelfs geheel ontbreken.

4 Besmetting

4.1 RESERVOIR

De mens is het voornaamste reservoir van *M. tuberculosis* en *M. africanum*. Voor *M. bovis* is het rund de belangrijkste gastheer. Ziektegevallen in apen en sommige andere zoogdieren komen sporadisch voor. Er is een vermoeden dat knaagdieren een reservoir vormen voor *M. microti*.

4.2 BESMETTINGSWEG

Een besmetting met tuberkelbacteriën komt, uitzonderingen daargelaten, aerogeen tot stand. Na hoesten, niezen, spreken of zingen kunnen besmette sputumdruppels indrogen tot druppelkernen van kleiner dan 5 µm die langere tijd in de lucht blijven zweven en bij inademing in de alveoli van de nieuwe gastheer kunnen doordringen. In vochtige warme lucht is overleving in druppelkernen gedurende uren mogelijk, in pus of

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

4.4 BESMETTELIJKHEID

5 Desinfectie

Oppervlakken:	niet van toepassing
Instrumenten (niet huid- of slijmvliesdoorborend):	niet van toepassing
Instrumenten (wel huid- of slijmvliesdoorborend):	niet van toepassing
Textiel:	niet van toepassing
Intacte huid:	niet van toepassing
Niet-intacte huid (wond):	niet van toepassing
Handen:	standaardmethode 2.4.3

6 Verspreiding

6.1 RISICOGROEPEN

Als definitie van een risicogroep wordt een incidentie van de ziekte tuberculose van > 50 per 100.000 gehanteerd. In het algemeen wordt getracht voor risicogroepen een actieve opsporing met behulp van röntgenscreening van de thorax uit te voeren. Risicogroepen in Nederland en Vlaanderen zijn tegenwoordig:

- asielzoekers;
- mensen zonder papieren;
- overige immigranten uit landen met een hoge tuberculoseprevalentie;
- gedetineerden;
- drugsverslaafden;
- dak- en thuislozen;
- gezinsleden, verzorgers, partners en alle andere nauwe contacten van besmettelijke bronpatiënten.

6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Tuberculose komt in de gehele wereld voor, echter vooral in Azië, Afrika en Zuid-Amerika en tevens in de landen van de voormalige Sovjet-Unie. Afrika ten zuiden van de Sahara is, met sterftcijfers tot boven de 100 per 100.000, het zwaarst getroffen door de gecombineerde epidemie van tuberculose en hiv. In Azië en Zuid-Amerika worden goede vorderingen gemaakt met het toepassen van een effectieve bestrijdingsaanpak en lijkt het aantal tbc-patiënten zich te stabiliseren. In Europa is de epidemie ten oosten van de EU-grens niet onder controle. Het jaarlijks aantal gevallen is tussen 1998 en 2005 toegenomen van 220.559 tot 306.015. Daarnaast kennen de landen in Oost-Europa een groot resistentieprobleem. Op grond van verschillende surveys wordt geschat dat in de meeste Oost-Europese landen 10% van de nieuwe patiënten multiresistente tuberculose heeft en meer dan 30% van de tbc-patiënten die al eerder wegens tuberculose werden behandeld.

In 2006 is de extensief resistente tuberculose (XDR-tbc) gedefinieerd. Belangrijk in de aanpak van MDR-tbc en XDR-tbc is het opbouwen van een adequaat bestrijdingsprogramma in regio's waar veel resistentie voorkomt (onder meer Oost-Europa, Centraal Azië, delen van China en Afrika). Daarnaast wordt onder leiding van de WHO gewerkt aan een specifieke aanpak voor landen met veel MDR- en XDR-tbc.

In de meeste geïndustrialiseerde landen daalde de incidentie tot eind jaren 80 sterk. Onder invloed van immigratie is de daling tijdelijk veranderd in een stijging. Mede door maatregelen in veel westerse landen die de immigratie beperken, daalt sinds begin 21e eeuw het aantal tbc-patiënten weer in die landen.

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

De incidentie in Vlaanderen bedroeg in 2011 6,6 per 100.000 inwoners. De incidentie van Vlaanderen lag lager dan die van België (9,5 per 100.000). De incidentie was lager dan de voorgaande jaren. Ongeveer 45% van de Vlaamse tuberculosepatiënten hadden geen Belgische nationaliteit. In Brussel was in 2011 63,2% van de tuberculosepatiënten niet-Belg. Bij de Belgische nationaliteit was er een lineaire relatie tussen leeftijd en incidentie. In Vlaanderen werd bij 3,6% van de patiënten met tuberculose tevens een hiv-infectie vastgesteld. (Tub10)

7 Behandeling

Tuberculose is in het algemeen goed te behandelen. Voor longtuberculose, veroorzaakt door een goed gevoelige *M. tuberculosis*-stam, wordt een ambulante behandeling van ten minste 6 maanden geadviseerd. De behandeling bestaat steeds uit een intensieve fase (snelle verlaging bacteriële load) en een vervolgfase waarmee



sterilisatie van het ziekteproces wordt beoogd. Om de therapietrouw te bevorderen kan de patiënt begeleid worden door de sociaal verpleegkundige van de VRGT.

Intensieve fase

De behandelingsrichtlijn van de VRGT geeft aan de tbc-patiënt gedurende een periode van 2 maanden met drie of vier middelen (isoniazide (INH), rifampicine, pyrazinamide en ethambutol) te behandelen. Indien het (waarschijnlijk) om een goed gevoelige ziekteverwekker gaat mag ethambutol vervallen. Na gebleken gevoeligheid en sputumconversie (indien van toepassing) wordt overgegaan tot de vervolgfase.

Vervolgfase

De vervolgfase duurt minimaal 4 maanden en bestaat uit een behandeling met INH en rifampicine. In geval van resistentie, ernstige extrapulmonale vormen of gedissemineerde tuberculose kan het noodzakelijk zijn de vervolgfase te verlengen, andere middelen te gebruiken of in uitzonderlijke gevallen over te gaan tot isolatie (zie bijwerkingen, interacties en resistentie). Bij de behandeling van een tuberculosepatiënt zijn verschillende actoren betrokken. De geneesheer-specialist bewaakt de medisch-technische aspecten van de behandeling en de huisarts volgt de algemene toestand van de patiënt op. Toezicht Volksgezondheid (ToVo) is verantwoordelijk voor het contactonderzoek rond een patiënt en de VRGT kan ingeschakeld worden om de therapietrouw van de patiënt mee te bewaken.

Bijwerkingen en interacties

INH, rifampicine en pyrazinamide kunnen leverfunctiestoornissen veroorzaken. Bij klinische verschijnselen van een hepatitis, zoals misselijkheid en/of icterus, dient de medicatie direct te worden gestaakt in afwachting van de bepaling van de leverenzymen en een verdere medische analyse.

Andere bijwerkingen zijn neuropathie (INH), psychische klachten zoals concentratiestoornissen (INH) en jicht (pyrazinamide). Ter preventie van neurologische verschijnselen wordt, naast de beschreven middelen, soms ook vitamine B6 voorgeschreven, bijvoorbeeld voor zwangeren of moeders die borstvoeding geven. Vroege visuele stoornissen (kleuren zien!) kunnen wijzen op retrobulbaire neuritis optica (ethambutol).

Tuberculostatica kunnen bovendien belangrijke interacties met andere medicamenten zoals orale anticonceptiva, anti-epileptica en anticoagulantia veroorzaken. Door de interactie tussen rifampicine en methadon kan het noodzakelijk zijn om de dosis methadon tijdelijk te verhogen.

Bij dermatologische bijwerkingen (die vooral bij hiv-geïnfekteerde patiënten worden gezien) dient de behandeling in afwachting van het oordeel van de behandelend arts te worden gestaakt. Bijwerkingen of andere problemen dienen steeds direct aan de behandelende arts of de huisarts gerapporteerd te worden, zodat zo nodig snel maatregelen getroffen kunnen worden.

Resistentie

In geval van resistentie (en bij ernstige bijwerkingen) moet een medicament soms door een geneesmiddel van tweede keus worden vervangen; een complex gebeuren en specialistenwerk. Het is van het grootste belang dat dit door ter zake deskundigen gebeurt zodat de kans op ontwikkeling van (multi)resistentie niet verder toeneemt. Bij multiresistentie bestaat ongevoeligheid van de bacterie voor ten minste INH en rifampicine, de krachtigste geneesmiddelen tegen tuberculose. Tweedelijns geneesmiddelen die dan in aanmerking komen zijn aminoglycosiden (amikacine, kanamycine), fluorquinolonen, cycloserine, ethionamide, prothionamide en andere. In het algemeen zal de behandeling dan 12-24 maanden moeten duren en zijn meer bijwerkingen te verwachten. In 2006 is de extensief resistente tuberculose (XDR-tbc) gedefinieerd. Het betreft MDR-tbc, waarbij bovendien resistentie tegen tweedelijns geneesmiddelen bestaat en wel tegen tenminste één van de fluorquinolonen en tegen één van de injecteerbare middelen (amikacine, kanamycine of capreomycine). (The Sanford guide to antimicrobial therapy Belgian Luxembourg edition 2012-2013 p.274)



8 Primaire preventie

8.1 VACCINATIE

Actieve vaccinatie

Het BCG-vaccin is een levende verzwakte boviene stam. Vanaf ongeveer 6 weken na intracutane injectie kan overgevoeligheid van het vertraagde type door middel van de THT-reactie worden aangetoond. De THT kan na BCG-vaccinatie soms negatief blijven; er is geen aanwijzing dat dit ook duidt op een verminderde bescherming door het vaccin. De vaccinstam induceert een T-celafhankelijke respons die vooral beschermt tegen vroege verspreiding van bacteriën direct na de primaire infectie en daarmee tegen complicaties zoals meningitis tuberculosa en miliaire tuberculose. BCG beschermt slechts ten dele tegen het ontstaan van secundaire tuberculose uit een latente infectie.

De WHO adviseert BCG-vaccinatie van alle pasgeborenen in landen met een hoge tuberculose-incidentie in het kader van het Expanded Program on Immunization. In landen met een lage tuberculose-incidentie is BCG-vaccinatie veelal beperkt tot risicogroepen.

Het BCG-vaccin is in Vlaanderen niet meer op de markt.

Enkel bij kinderen jonger dan 5 jaar die regelmatig of voor een langere periode reizen naar of verblijven in een land met hoge tuberculose-incidentie en gezondheidswerkers die met grote zekerheid in contact zullen komen met multiresistente patiënten of stalen wordt vaccinatie nog in overweging genomen/aanbevolen. In deze speciale gevallen kan men voor de vaccinatie (van reizende kinderen) terecht bij het Universitair Ziekenhuis Brussel (Children's Hospital, Respiratory & Infectious Diseases, Travel Clinic).

Passieve vaccinatie

Niet van toepassing.

8.2 OVERIGE PREVENTIEVE MAATREGELEN

De bestrijding van tuberculose in Nederland en België is allereerst gebaseerd op een correcte, snelle diagnose en adequate behandeling van personen met tuberculose (= DOT-strategie). Diagnostiek en behandeling vinden in Vlaanderen voor meer dan 85% plaats door klinisch specialisten in de ziekenhuizen (vaak longartsen). Aanvullend aan deze aanpak zijn drie interventiestrategieën van belang voor landen met een lage incidentie:

- Vroegopsporing van patiënten
Dit gebeurt door röntgenscreening van risicogroepen voor tuberculose.
- Uitbraakmanagement
Rondom besmettelijke patiënten worden (recent) geïnfecteerde contacten opgespoord en preventief behandeld. Het opsporen van deze contacten gebeurt in principe met behulp van de THT. Als deze niet toepasbaar is, of wanneer de kans op de ziekte tuberculose reeds hoog is, wordt (ook) röntgenonderzoek van de longen toegepast. Daarmee wordt de uitbraak beperkt.
- Infectiepreventie
Door het nemen van transmissiebeperkende maatregelen in ziekenhuizen en andere instellingen wordt het ontstaan van nieuwe infecties voorkomen.



9 Maatregelen naar aanleiding van een geval

9.1 BRONOPSPORING

Bronopsporing heeft als doel de infectiebron op te sporen van een nieuwe patiënt of van een persoon bij wie een recente infectie wordt vastgesteld. In de regel is het bronopsporingsonderzoek een integraal onderdeel van het contactonderzoek.

9.2 CONTACTONDERZOEK

Contactopsporing wordt ingesteld volgens het ringprincipe naar aanleiding van de vaststelling van een nieuw geval van longtuberculose. Wanneer in de directe omgeving (de eerste ring) van de indexpersoon geen infecties worden aangetoond, wordt het onderzoek in de regel niet verder uitgebreid naar personen met minder frequent contact (de tweede en volgende ringen).

9.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNTEN EN CONTACTEN

Een patiënt met longtuberculose dient allereerst een goede hoesthygiëne te worden aangeleerd. Bij een ambulante behandeling dient de patiënt tot nader order van de behandelend arts (nieuwe) contacten buiten het gezin te vermijden. Indien dat niet mogelijk is moet de patiënt een mond-neusmasker dragen. Bij verblijf in een instelling dienen de vigerende isolatierichtlijnen met betrekking tot de duur van de afzondering en het gebruik van een ademhalingsbeschermingsmasker van het type FFP-2 strikt te worden gevolgd. Voor instellingen wordt aangehouden dat de patiënt niet meer besmettelijk is indien deze niet (meer) hoest en indien 2 weken adequate therapie is toegepast of wanneer het ochtendspuut na 2 weken adequate behandeling op 3 achtereenvolgende dagen ZN-negatief is. Ventilatie levert een belangrijke bijdrage aan de reductie van het aantal kiemen in de lucht. Daarbij dient uiteraard voorkomen te worden dat besmette lucht wordt afgevoerd naar ruimten waar mensen (kunnen) verblijven.

9.4 PROFYLAXE

Een profylactische behandeling is een effectieve interventie om de kans op ontwikkeling van infectie naar ziekte te verminderen. De profylaxe bestaat meestal uit INH gedurende 6-9 maanden. Primaire INH-profylaxe is geïndiceerd bij kinderen tot 5 jaar en bij personen met een verminderde weerstand, die (in beide gevallen) nauw contact hebben gehad met een sputum ZN-positieve patiënt, maar bij wie een tbc-infectie (nog) niet is aangetoond. Wanneer een infectie is uitgesloten door middel van een THT-reactie ongeveer 8 weken na de besmettelijke periode, kan de profylaxe worden gestaakt. Een secundaire profylaxe is geïndiceerd na een recente infectie (meestal aangetoond door een THT-omslag). Soms wordt de profylaxe ook bij een toevallig gevonden positieve THT-reactie geadviseerd. Bij personen met een gestoorde cellulaire immuniteit, zoals hivgeïnfecteerden en bij behandeling met TNF-alfa-remmers, kan de THT-reactie foutnegatief zijn. Een induratie van 5 mm en groter is, gezien het grote risico op actieve tuberculose, in deze groep een indicatie voor profylaxe.



9.5 WERING VAN WERK, SCHOOL OF KINDERDAGVERBLIJF

Wering van besmettelijke tbc-patiënten van werk, school of kinderdagverblijf is gedurende de besmettelijke periode geboden. Na die tijd, of in geval van gesloten tuberculose, bestaat geen epidemiologische grond voor deze maatregel. Huisgenoten van de patiënt mogen gewoon naar werk of school, tenzij zij hoestklachten hebben. In dat geval dient eerst (in het kader van het routinecontactonderzoek) tuberculose te worden uitgesloten.

10 Overige activiteiten

10.1 MELDINGSPLICHT

Tuberculose is een meldingsplichtige ziekte.

CRITERIA
Klinische criteria Elke patiënt met de volgende twee: • tekenen, symptomen en/of radiologisch beeld passend bij actieve tuberculose EN • patiënt wordt behandeld met anti-tuberculeuze medicatie OF • een post mortem geval passend bij actieve tuberculose
Laboratoriumcriteria <i>Waarschijnlijk laboratoriumcriterium</i> Ten minste één van volgende: • microscopie voor zuurvaste bacillen of een equivalent fluorescerende kleuring van bacillen onder lichtmicroscopie • aantonen van <i>M. tuberculosis</i> complex nucleïnezuur in een klinisch staal • granulomata op histologisch onderzoek <i>Laboratoriumconfirmatie</i> Ten minste één van volgende: • isolatie van <i>M. tuberculosis</i> complex uit een klinisch staal • aantonen van <i>M. tuberculosis</i> complex nucleïnezuur in een klinisch staal EN positieve microscopie voor zuurvaste bacillen of een equivalente fluorescerende kleuring van bacillen onder lichtmicroscopie
GEVALSDEFINITIE
Mogelijk • patiënt met klinische criteria
Waarschijnlijk • patiënt met klinische criteria EN waarschijnlijk laboratoriumcriterium
Bevestigd • patiënt met klinische criteria EN laboratoriumconfirmatie

10.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

Mededelingen over de noodzaak tot en de organisatie van het contactonderzoek dienen best door, of na overleg met dienst Infectieziektebestrijding van ToVo te worden gedaan. Afhankelijk van de doelgroep wordt bij het contactonderzoek samengewerkt met diverse instanties (onder meer ziekenhuishygiënist, medische diensten van penitentiare inrichtingen en asielzoekerscentra, jeugdartsen, bedrijfsartsen, schoolartsen en bedrijfsdirecties, VRGT).

10.3 ANDERE PROTOCOLLEN EN RICHTLIJNEN

Alle relevante richtlijnen zijn terug te vinden op www.vrgt.be onder tuberculose, 'Informatie voor professionals' en 'Downloads'.

Naast relevante wetgeving en richtlijnen van de CPT zijn ook protocollen van andere professionele gremia opgenomen in de RPT:

- Diagnose en behandeling van tuberculose: een praktische handleiding voor artsen – uitgave VRGT (2010)
- Gerichte opsporing en behandeling van latente tuberculose-infectie - uitgave VRGT (2003)
- Behandeling van (Multi)resistente tuberculose - uitgave VRGT (2001)
- Opvolgen van tuberculinehuidtest - uitgave VRGT (2003)
- Richtlijnen TB opsporing in het werkmilieu - uitgave VRGT (2005)

10.4 BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

Vaak ontstaat onrust rond een geval van tuberculose. Goede informatie gedurende de oproep- en onderzoeksfase aan de betrokkenen en voorlichting in het algemeen zijn daarom bijzonder belangrijk.

- Folder Tuberculinehuidtest
- Folder Tuberculose
- Folder Nieuwkomers (longfoto).

De folders zijn in meerdere talen beschikbaar en kunnen aangevraagd worden bij Toezicht Volksgezondheid (eerste twee folders) en de VRGT (laatste folder). Digitale versie:

<http://www.vrgt.be/tuberculose/downloads/voorlichtingsmateriaal> (accessed 13/09/13).

10.5 LITERATUUR

- Broekmans JF, Migliori GB, Loddenkemper R et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. *Eur Respir J* 2002;19: 765-775.
- Frieden TR, Sterling TR, Sonal SM et al. Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362: 887-99.
- Handboek tbc-bestrijding Nederland. KNCV Tuberculosefonds, Den Haag, 2008.
- Longziekten. Redactie M. Demedts. J.H. Dijkman, C. Hilvering, D.S. Postma. De Universitaire Pers, Leuven, 1999.
- Toman's Tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring. Questions and Answers. Second edition, World Health Organization, Geneva, 2004.
- Tuberculose in Nederland 2006, surveillancerapport. KNCV Tuberculosefonds, Den Haag, 2008.
- Tuberculoseregister België 2011. VRGT, Brussel 2012.

Basistekst: LCI juli 2009

Vlaamse versie: december 2013