



## Colofon

Eindredactie: N.L. Jansen

Tekstbijdragen: C.G.M. Erkens, M.C.J. van Hunen, N.L. Jansen, M. Kamst,  
E.L.M. Timmermans

©juli 2018 KNCV Tuberculosefonds  
Overname en/of openbaarmaking van  
gedeelten van deze uitgave is toegestaan,  
mits dat gebeurt met bronvermelding.

KNCV TUBERCULOSEFONDS  
POSTBUS 146  
2501 CC DEN HAAG  
TELEFOON 070 - 416 72 22  
E-MAIL [INFO@KNCVTBC.ORG](mailto:INFO@KNCVTBC.ORG)  
[WWW.KNCVTBC.ORG](http://WWW.KNCVTBC.ORG)

## Inhoudsopgave

Colofon .....	1
Verantwoording.....	5
1. Tuberculose: overdracht en ontwikkeling .....	6
Inleiding .....	6
1.1 Tuberculose: een korte geschiedenis.....	6
1.2 Tuberculose, een zeldzame ziekte? .....	8
1.3 Wat is tuberculose? .....	11
1.4 Hoe wordt tuberculose overgedragen?.....	11
1.5 Wat gebeurt er bij een infectie? .....	13
1.6 Hoe ontwikkelt de infectie zich tot tuberculose?.....	14
1.7 Symptomen van tuberculose .....	16
1.8 De besmettelijkheid van tuberculose.....	17
1.9 Tuberculose, een taboe?.....	18
Literatuur.....	18
2. Diagnostiek .....	19
Inleiding .....	19
2.1 Eigenschappen van de tuberculosebacterie.....	19
2.2 Diagnostiek van LTBI.....	20
2.3 Diagnostiek actieve tuberculose .....	22
Literatuur.....	29
3. Tuberculinehuidtest (THT) & Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) .....	30
Inleiding .....	30
3.1.Tuberculinehuidtest (THT) .....	31
3.2. Interferon Gamma Release Assay(IGRA) .....	38
4. Sputumonderzoek.....	43
Inleiding .....	43
4.1 Hoe wordt sputum voor onderzoek verkregen?.....	43
4.2 Wat is goed sputum? .....	43
4.3 Sputuminductie.....	44
4.4 Hygiënische maatregelen bij ‘spontaan’ ophoesten en sputuminductie .....	45

Literatuur.....	46
5. De behandeling van LTBI en tuberculose.....	47
Inleiding .....	47
5.1 De preventieve behandeling van LTBI .....	47
5.2 De behandeling van tuberculose.....	49
5.3 Tuberculostatica en hun bijwerkingen.....	52
5.4 Multiresistentie en direct geobserveerde therapie (DOT).....	54
Literatuur.....	55
6. Preventie van LTBI en tuberculose.....	57
Inleiding .....	57
6.1 Passieve en actieve opsporing .....	57
6.2 Bronopsporingsonderzoek.....	58
6.3 Contactonderzoek .....	59
6.4 Screening van risicogroepen en contactgroepen.....	61
6.5 BCG-vaccinatie .....	64
6.6 Infectiepreventie op de afdeling .....	65
Literatuur.....	67
7. BCG-vaccinatie .....	69
Inleiding .....	69
7.1 Immuniteit door vaccinatie .....	69
7.2 Geschiedenis van de BCG-vaccinatie .....	69
7.3 De werkzaamheid van de BCG-vaccinatie.....	70
7.4 Hoe werkt de BCG-vaccinatie?.....	70
7.5 Wat gebeurt er wanneer iemand met BCG is gevaccineerd?.....	71
7.6 Wanneer en bij wie moet de BCG-vaccinatie worden overwogen? .....	71
7.7 Wanneer wordt BCG niet gezet.....	73
7.8 Hoe wordt de BCG-vaccinatie uitgevoerd?.....	74
7.9 Wat gebeurt er na de BCG-vaccinatie?.....	75
7.10 Complicaties als gevolg van een BCG-vaccinatie .....	76
7.11 Nazorg bij een BCG-vaccinatie.....	77
Literatuur.....	77



## Verantwoording

In 1999 is door Inge Pool van KNCV Tuberculosefonds, in samenwerking met vele anderen het leerboek “Wijzer in de tbc-bestrijding” ontwikkeld. Dit document is in 2015/2016 door Lisette Timmermans grondig geactualiseerd voor de basiscursus voor mtm’ers in dat jaar. Na deze cursus is het concept-leerboek geëvalueerd.

De punten uit deze evaluatie en de actuele ontwikkelingen zijn meegenomen in een 2<sup>e</sup> conceptversie 2018. Het 2<sup>e</sup> concept is voorgelegd aan een meelesgroep. De meelesgroep bestond uit: Yvonne Irving, Marjon Erich, Heleen Menke, Marie-Louise van Donzel (mtm’ers), Miranda Kamst (RIVM), Arjanne Smeijers (sv GGD Regio Twente), Annet Reusken (GGD Amsterdam/KNCV), Rianne van Hunen en Connie Erkens (KNCV).

Deze 2<sup>e</sup> conceptversie is in maart 2018 verzonden aan de leden van de CPT en gebruikt als leerboek in de basiscursus voor mtm’ers in het voorjaar van 2018. Aan allen is gevraagd om opmerkingen, suggesties ter verbetering aan te leveren, waarna het document in de CPT vergadering van 29 juni 2018 is besproken en vastgesteld. Het document zal als leerboek worden gebruikt bij toekomstige basiscursussen voor medisch technisch medewerkers (mtm’ers), maar wordt ook opgenomen in de kennisbank van [www.kncvtbc.org](http://www.kncvtbc.org), zodat het ook breder als naslagwerk gebruikt kan worden.

Niesje Jansen

Senior verpleegkundig consulent

Team Nederland & Eliminatie

KNCV Tuberculosefonds

juli 2018

# 1. Tuberculose: overdracht en ontwikkeling

## Inleiding

Dit hoofdstuk behandelt de geschiedenis van de ziekte tuberculose, wat de ziekte tuberculose precies is, hoe het wordt overgedragen en hoe het zich ontwikkelt in het lichaam.

### 1.1 Tuberculose: een korte geschiedenis

Duizenden jaren geleden kwam tuberculose al voor. Uit de oude Romeinse en Griekse literatuur zijn verhalen bekend waarin verschijnselen worden beschreven, die duidelijk wijzen op tuberculose. Ook zijn oude skeletresten gevonden waarop tekenen van tuberculeuze veranderingen zijn te zien.

Oude benamingen voor tuberculose:

- Tering: mensen teerden door de ziekte langzaam weg.
- Knobbeltjesziekte: door de ziekte ontstonden knobbeltjes (tuberculum in het Latijn) in longen of botten.

Eeuwenlang hebben deskundigen getwist over de vraag of tuberculose een erfelijke of besmettelijke ziekte was. Velen waren er van overtuigd dat tuberculose erfelijk was, omdat kinderen van ouders met tuberculose zelf ook vaak de ziekte kregen. De Franse



In het sanatorium leeren de zieken zich zelf te verzorgen en voorzichtig te zijn voor anderen.

chirurg Villemin maakte in 1865 een einde aan deze discussie. Hij toonde door proeven aan dat de ziekte besmettelijk was en niet erfelijk. Dit werd nog duidelijker toen de Duitser Robert Koch in 1882 de tuberkelbacterie ontdekte.

Tot dan toe was de behandeling van tuberculose alleen op de symptomen gericht; medicijnen om de oorzaak van de ziekte aan te pakken bestonden niet. Er werden verschillende leefregels en diëten voorgeschreven, zoals het drinken van ezellen- en later ook vrouwenmelk. In de 19<sup>e</sup> eeuw verwachtte men veel heil van licht, lucht en zon. Men raadde daarom zee-reizen en verblijf in warme

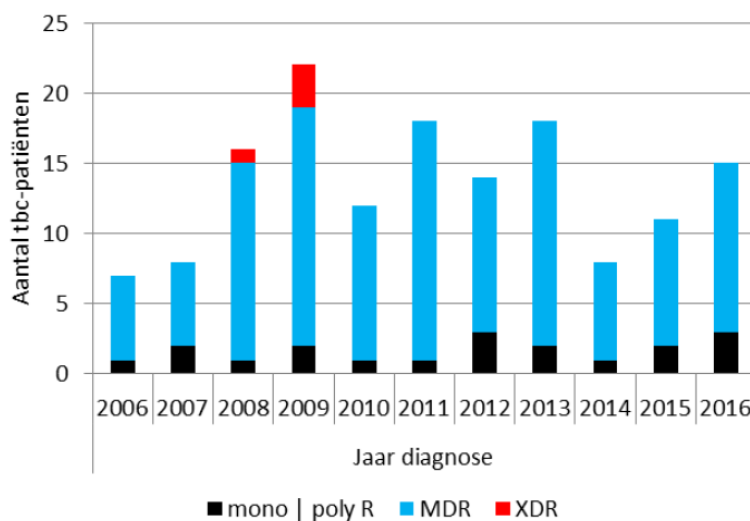
streken aan. Verschillende beroemde dichters, schrijvers en componisten, zoals Chopin, zochten zo hun genezing. Aan het einde van de 19de eeuw ontstonden ook de sanatoria, speciale kuuroorden waar patiënten (in de open lucht) bedrust hielden. Sommige mensen herstelden, velen overleden echter aan de gevolgen van de ziekte.

Een belangrijke omwenteling in de behandeling van tuberculose kwam, in 1944 toen Waksman het medicijn streptomycine ontdekte. Met dit medicijn kon de tuberkelbacterie gedood worden. In de jaren die volgden, werden ook andere belangrijke medicijnen gevonden, zoals isoniazide (INH) in 1952 en rifampicine in 1965. Voor het eerst sinds eeuwen kon de ziekte worden genezen en het sterftecijfer als gevolg van tuberculose daalde in Nederland drastisch. In de tuberculosebestrijding verschoof de nadruk steeds meer naar de preventie van tuberculose.

In de laatste decennia zien we bij de behandeling van tuberculose een groeiend probleem van resistentie. Resistentie tegen antibiotica kan op verschillende manieren ontstaan, o.a. doordat er niet goed wordt voorgeschreven, medicatie onvoldoende beschikbaar is in een land of doordat medicatie niet goed wordt ingenomen. Naast mono resistentie (resistentie tegen 1 middel) zien we ook meer complexe vormen van resistentie. MDR-tuberculose (multi drug resistentie) waarbij de bacterie ongevoelig is voor ten minste INH en rifampicine en ook XDR (extensief resistente tuberculose), waarbij er behalve voor INH en rifampicine ook resistentie is tegen nog tenminste twee van de meest effectieve medicijnen die bij de behandeling van MDR-tuberculose worden gebruikt ( één van de groep chinolonen én één van de injecteerbare anti-tuberculose-middelen).

Wereldwijd is MDR en XDR-tuberculose een heel groot probleem, in Nederland is het aantal patiënten tot op heden beperkt gebleven.





Figuur 1.1: Aantal tbc-patiënten met rifampicine-resistente tuberculose (RR-, MDR- en XDR- tuberculose), 2006 – 2016.  
Bron: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Tuberculose in Nederland 2016 Surveillancerapport inclusief rapportage monitoring van interventies, 2017

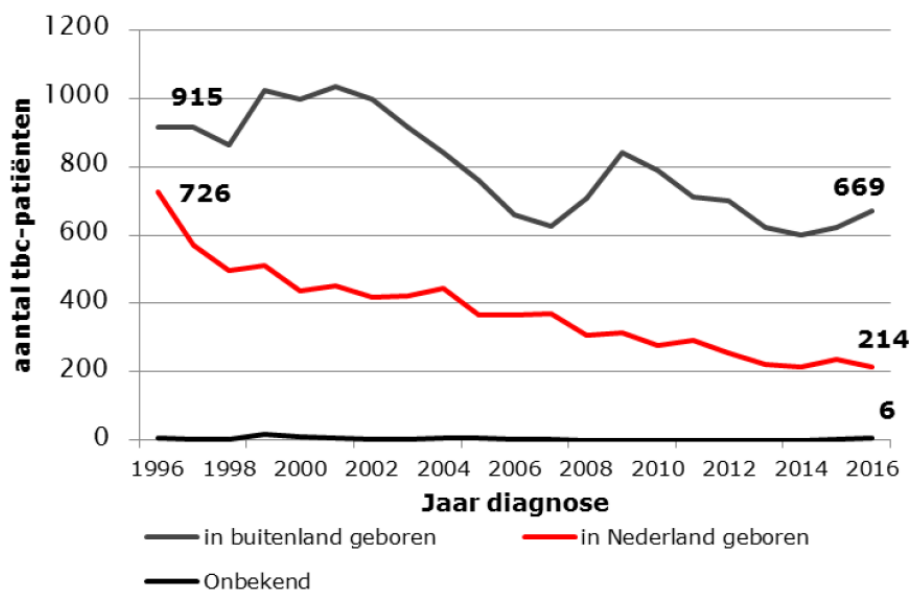
Lange tijd zijn er geen nieuwe medicijnen op de markt gekomen om tuberculose te behandelen. Echter de opkomst van resistentie maakt het van groot belang dat nieuwe medicatie wordt ontwikkeld. De laatste jaren zijn er enkele nieuwe middelen onderzocht, waarvan een aantal inmiddels beschikbaar zijn voor de behandeling van MDR en XDR-tuberculose. De belangrijkste hiervan zijn delamanid en bedaquiline. Tevens bleek uit onderzoek dat medicijnen die al voor andere aandoeningen werden gebruikt ook van grote waarde voor de behandeling van MDR tuberculose zijn. Linezolid is hiervan het belangrijkste voorbeeld.

## 1.2 Tuberculose, een zeldzame ziekte?

Tuberculose bestaat dat nog?! Een reactie, die iedereen werkzaam in de tuberculosebestrijding wel eens te horen krijgt. Voor veel Nederlanders is tuberculose een zeldzame of onbekende ziekte. Bij ouderen zit de schrik er soms nog wel goed in. Zij kennen tuberculose als een ziekte, waaraan mensen overleden of waardoor mensen langdurig moesten kuren in sanatoria. In 1950 bijvoorbeeld hadden ruim 16.000 mensen tuberculose. Hiervan overleden er bijna 2.000. Tuberculose was dan ook een gevreesde ziekte.

In Nederland is tuberculose inmiddels vooral een importziekte, in 2017 was 74% van de tbc-patiënten niet in Nederland geboren. Ook voor hen is tuberculose vaak een ziekte die zij kennen als een dodelijke ziekte, wereldwijd sterven er jaarlijks nog bijna 1,7 miljoen mensen aan tuberculose.

In de 20<sup>e</sup> eeuw daalde het aantal mensen met tuberculose sterk. Dit kwam door verbetering van de levensomstandigheden en vooral ook door de al genoemde ontdekking van medicijnen tegen tuberculose. In 2017 werd in Nederland bij 787 personen de diagnose tuberculose vastgesteld. Hierdoor is de incidentie in Nederland 4,6 per 100.000 ( d.w.z. dat er van een groep van 100.000 inwoners 4,6 personen tuberculose krijgen). Nederland behoort daarmee tot de landen met de laagste tbc-incidentie in de wereld. Door de verbeterde behandeling is ook het sterftecijfer onder tuberculosepatiënten sterk gedaald.



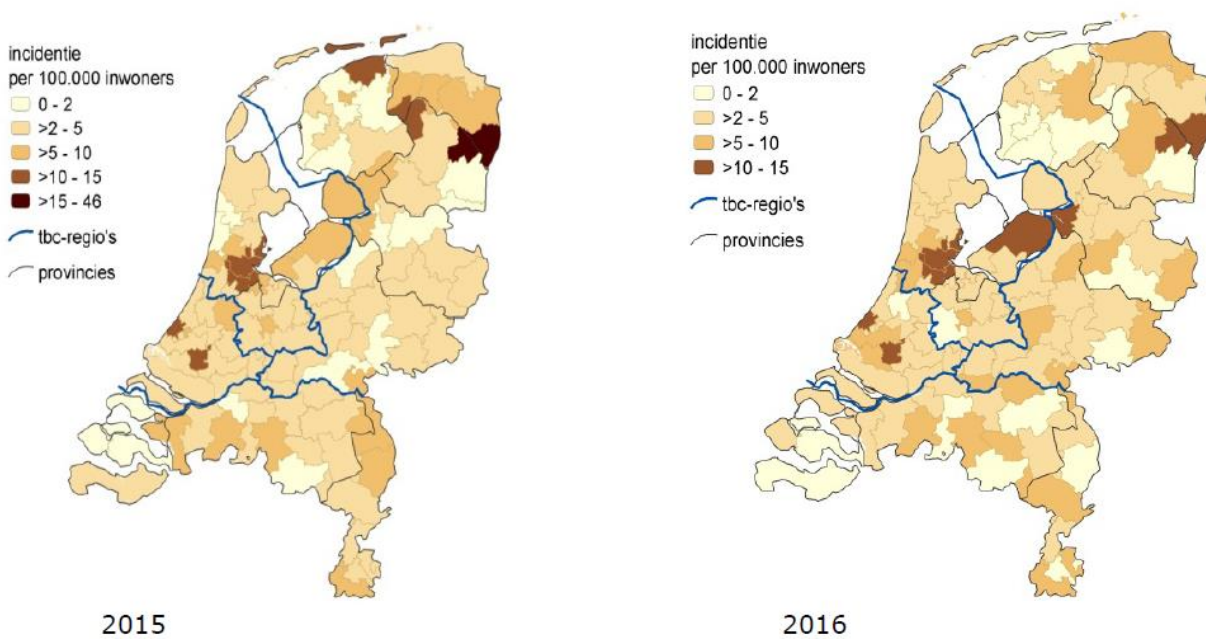
Figuur 1.2 Aantal tbc-patiënten naar geboorteland (Nederland/buitenland), 1996-2016  
Bron: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Tuberculose in Nederland 2016 Surveillancerapport inclusief rapportage monitoring van interventies, 2017

Zoals al eerder aangegeven zien we dat tuberculose onder de autochtone bevolking nog heel weinig voorkomt, 74 % van de tbc-patiënten is niet in Nederland geboren.

Ook regionaal zien we verschillen. In 2016 was de incidentie van tuberculose het hoogst in drie van de vier grote steden (Amsterdam, Rotterdam en Den Haag). In de grote

steden komt tuberculose verhoudingsgewijs meer voor omdat hier meer immigranten leven dan in de rest van het land. Ook zien we een concentratie rondom het aanmeldcentrum voor asielzoekers in Ter Apel (Groningen).

Met de kleine aantallen patiënten in Nederland kunnen kleine lokale verheffingen al zorgen voor wijziging van de geografische kaart met incidentiegegevens die jaarlijks wordt gemaakt. (bijvoorbeeld door de vestiging van een asielzoekerscentrum in een dunbevolkt gebied).



Figuur 1.3 Incidentie van tuberculose per 100.000 inwoners naar tweecijferig postcodegebied op basis van de woonplaats van de patiënt, 2015-2016

Bron: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Tuberculose in Nederland 2016 Surveillancerapport inclusief rapportage monitoring van interventies, 2017

Ieder jaar wordt het rapport Tuberculose in Nederland (TiN) uitgebracht, te vinden via de link: <http://www.rivm.nl/Onderwerpen/T/Tuberculose/Surveillance>

Meer informatie over de epidemiologie vind je in het Handboek Tuberculose 2018, hoofdstuk 4, <https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>

Wereldwijd is tuberculose nog een enorm probleem: het is de infectieziekte waaraan

wereldwijd de meeste mensen overlijden. In 2016 ontwikkelden 10,4 miljoen mensen tuberculose (schatting) en overleden er bijna 1,7 miljoen mensen aan tuberculose.

**Tuberculose is een ziekte die vergeten lijkt, maar zeker nog niet verdwenen is!**

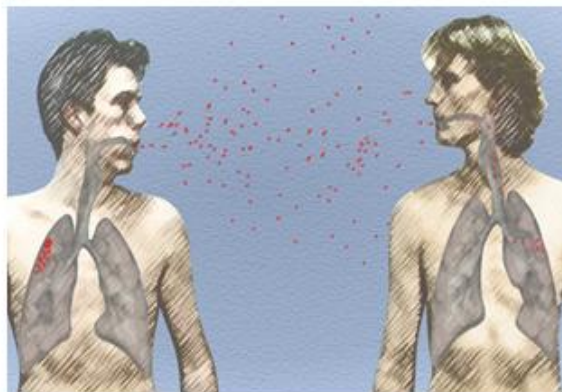
Tuberculose is een infectieziekte die wordt veroorzaakt door de bacterie *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculose kan in het gehele lichaam voorkomen, maar treft meestal de longen.

#### 1.4 Hoe wordt tuberculose overgedragen?

Tuberculose wordt vrijwel altijd verspreid door de lucht. Een patiënt met longtuberculose kan via uitademing tbc-bacteriën in de lucht brengen, die door iemand anders kunnen worden ingeademd. Deze besmetting via de lucht wordt *aerogene* besmetting genoemd. Dit gaat als volgt:



Afbeelding 1A



Afbeelding 1B

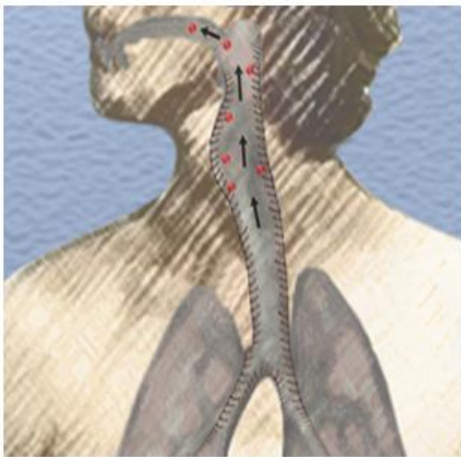
Bron: KNCV Tuberculosefonds

### Afbeelding 1A

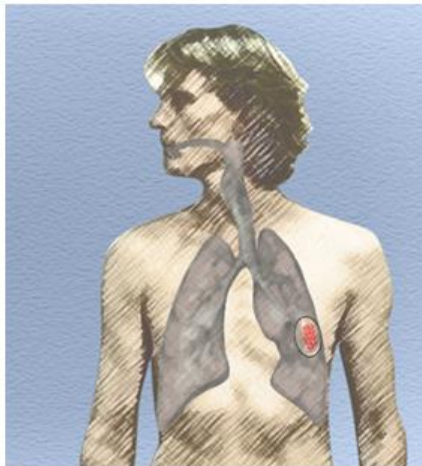
Een patiënt met **open** longtuberculose hoest of niest, waarbij tbc-bacteriën uit de longen naar buiten komen. De opgehoeste sputumdruppeltjes waarin de tbc-bacteriën zich bevinden, worden “druppelkernen of aerosolen” genoemd. Deze druppeltjes kunnen enige tijd in de ruimte vrij blijven rondzweven.

### Afbeelding 1B

Andere personen kunnen deze druppeltjes inademen. Bij het inademen van de druppeltjes met de tuberkelbacterie kunnen vervolgens twee dingen gebeuren.



Afbeelding 1C



Afbeelding 1D

*Bron: KNCV Tuberculosefonds*

### Afbeelding 1C

Meestal duwen de trilhaartjes in de luchtwegen de bacteriën weer naar buiten. De bacterie komt dan niet in de longen terecht. Er is **niets** met deze persoon gebeurd.

### Afbeelding 1D

Maar naarmate er meer bacteriën worden ingeademd, is de kans groter dat enkele bacteriën de gehele luchtweg passeren zonder dat zij naar buiten worden gewerkt. Zij komen dan in de longen terecht en nestelen zich daar. De persoon is **geïnfecteerd**. De

persoon merkt niet dat een infectie heeft plaats gevonden.

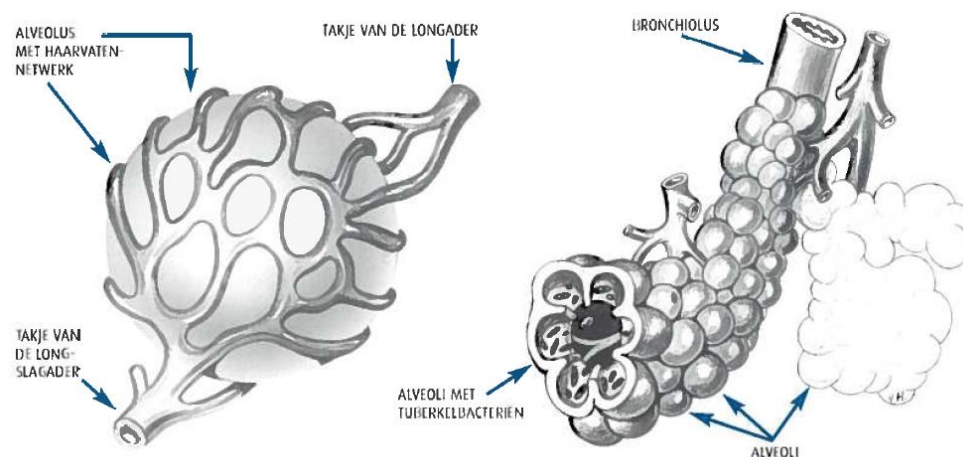
Vroeger vond ook in Nederland infectie nog wel plaats door het gebruik van ongekookte en ongepasteuriseerde melk van koeien die tuberculose hadden. Sinds 1 juli 1999 is de Nederlandse veestapel officieel vrij van bovine tuberculose en komt deze vorm van *enterale* besmetting in Nederland niet meer voor. Enkele keren per jaar wordt er nog een infectie met *Mycobacterium bovis* vastgesteld, voornamelijk bij mensen die niet geboren zijn in Nederland.

Hoe tuberculose **niet** wordt overgedragen!

Tuberculose wordt **niet** overgebracht door het aanraken van de patiënt en zelfs niet door zoenen. Ook het delen van huishoudelijke voorwerpen vormt geen risico voor de verspreiding van tuberculose. Mensen kunnen dus met een gerust hart kleding, bestek en dergelijke van een patiënt gebruiken. Huishoudelijk reinigen volstaat.

### 1.5 Wat gebeurt er bij een infectie?

Als de besmette druppeltjes worden ingeademd en de longen bereiken, dan komen de tbc-bacteriën in de kleine longblaasjes (alveoli) terecht. Daar vermenigvuldigen de bacteriën zich.



Figuur 1.4: De tbc-bacteriën vermeerderen zich in de alveoli.

Bron: KNCV Tuberculosefonds, *Wijzer in de tuberculosebestrijding*, 1999, tekeningen A. v. Horsen (Laren)



In deze eerste periode kan een aantal bacteriën zich vervolgens ongehinderd via de bloedbaan (*hematogeen*) en het lymfestelsel (*lymfogeen*) naar andere delen van het lichaam verspreiden, vooral naar de longtoppen, nieren, hersenen en de botten. Hier ontstaan kleine ontstekingshaardjes.

Binnen vier tot acht weken komt het afweersysteem van het lichaam op gang. Dat probeert de binnengedrongen bacteriën te vernietigen. Het afweersysteem kan niet alle bacteriën opruimen, wel kan het speciale cellen (*macrofagen* en *lymfocyten*) produceren die de tbc-bacteriën inkapselen. Deze cellen vormen een harde laag om de bacteriën heen en houden zo de bacteriën onder controle. De bacteriën kunnen zich hierdoor niet verder verspreiden en vermenigvuldigen. Er ontstaat een soort evenwicht, waarbij het afweersysteem de 'vreemde' bacteriën onder controle weet te houden.

De infectie heeft de volgende kenmerken:

- Er zijn tbc-bacteriën in het lichaam.
- Het afweersysteem houdt de bacteriën onder controle: er is een evenwichtssituatie.
- Meestal zijn er geen ziekteverschijnselen.
- De persoon heeft geen tuberculose! En kan de ziekte dus ook niet overdragen aan anderen op dit moment.

Dit noemt men een latente tuberculose-infectie (LTBI).

## 1.6 Hoe ontwikkelt de infectie zich tot tuberculose?

Als iemand geïnfecteerd is met tuberculose betekent dat nog niet dat hij daadwerkelijk ziek wordt. Bij ongeveer tien procent van de geïnfecteerden zal de infectie zich ontwikkelen tot de ziekte tuberculose. Dat kan enkele weken na de infectie, maar ook jaren later gebeuren. Het risico op ziekte is het hoogst in de eerste twee jaar na infectie. Van de mensen die de ziekte tuberculose ontwikkelen doet ongeveer 60% dit in de eerste twee jaar na infectie. De rest soms vele jaren later.

Bij immuungecompromitteerden, bepaalde aandoeningen (zie figuur 1.5) en kinderen

onder de 5 jaar is de kans op ontwikkeling van infectie naar ziekte verhoogd.

Aandoening of conditie*	Relatief risico <sup>#</sup>
<b>Pathologisch</b>	
Hiv-infectie	50-170
Jejunale by-pass	27-63
Silicose	30
Chronische nierinsufficiëntie of hemodialyse	10-25
Maligniteit	2,5-16
Diabetes mellitus - insuline afhankelijk	2-3,6
<b>Medicamenteuze immunosuppressie</b>	
Middelen bij orgaantransplantatie	20-74
TNF- $\alpha$ blokkerende geneesmiddelen	1,5-17
Glucocorticosteroiden ( $\geq 7,5$ mg prednison equivalent per dag)	7,0 <sup>**</sup>
Gebruik overige immunosuppressiva ter behandeling van auto-immuunziekten en inflammatoire aandoeningen	2-16
<b>Fysiologisch</b>	
Leeftijd < 5 jaar	2-5

\* Tabel ontleend aan Erkens et al.<sup>24</sup> die de tabel ontleende 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.

Figuur 1.5 Aandoeningen of condities met een verhoogde kans op ontwikkeling van tuberculose na infectie met *M. tuberculosis complex*.

Bron: KNCV Tuberculosefonds, Handboek Tuberculose 2018.

De incubatietijd - de tijd van infectie tot ontwikkeling van de ziekte - varieert bij tuberculose van enkele weken tot vele jaren. Iemand die geïnfecteerd is, heeft ongeveer 10% kans om gedurende zijn hele leven tuberculose te ontwikkelen, maar zoals eerder al genoemd is de kans wel verreweg het grootst in de eerste twee jaar na infectie.

De tbc-bacterie kan jarenlang 'slapen' (latent aanwezig zijn) voor zij weer actief wordt. Actieve ziekte ontstaat als de weerstand van de geïnfecteerde afneemt. Een verminderde weerstand kan door veel verschillende redenen ontstaan, zie ook figuur 1.5. Daarnaast kunnen ouderdom, slechte leefomstandigheden, ondervoeding, roken en stress een grote rol spelen.

Als er zich actieve ziekte ontwikkelt is dus de evenwichtssituatie tussen het afweersysteem en de tbc-bacteriën verstoord. Door de verminderde weerstand kan het afweersysteem de ingekapselde tbc-bacteriën niet langer onder controle houden. De tbc-bacteriën breken door de harde kapsel laag en vermenigvuldigen zich. Er ontwikkelen zich ontstekingshaarden in bijvoorbeeld de longen, waarbij de bacteriën een 'gevecht'



aangaan met de afweercellen. Dit heeft tot gevolg dat weefsel wordt vernietigd en er holtes in het weefsel (*cavernes*) ontstaan. Dit ontwikkelingsproces duurt meestal maanden.

De meest voorkomende vorm van tuberculose is pulmonale tuberculose, tuberculose in de longen. Tuberculose kan echter ook in andere organen voorkomen, we spreken dan van extra-pulmonale tuberculose. Voorbeelden zijn lymfkliertuberculose, niertuberculose en bottuberculose. Sommige mensen hebben zowel pulmonale als extrapulmonale tuberculose.

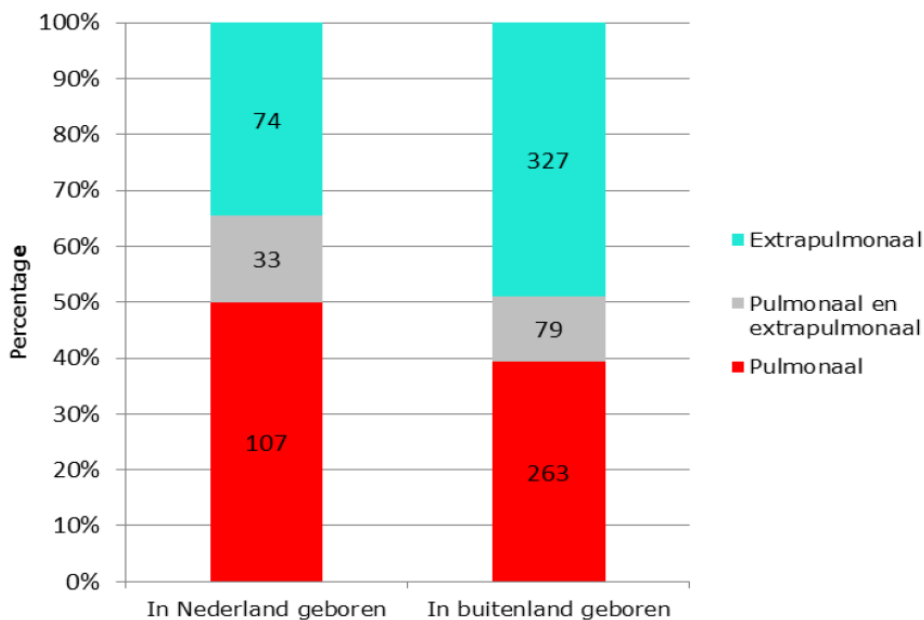


Fig. 1.6 Pulmonale en extrapulmonale tuberculose naar geboorteland (Nederland/buitenland) tbc-patiënten, 2016  
Bron: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Tuberculose in Nederland 2016 Surveillancerapport inclusief rapportage monitoring van interventies, 2017

## 1.7 Symptomen van tuberculose

De klachten bij tuberculose zijn weinig specifiek, dit maakt het herkennen van de ziekte vaak lastig. Algemene verschijnselen zijn nachtzweeten, vermoeidheid, gewichtsverlies, koorts en algehele malaise.

Bij longtuberculose zien we klachten als hoesten, opgeven van sputum, soms hemoptoë (ophoesten van bloed) en pijn op de borstkas. Bij extrapulmonale tuberculose zijn de

klachten uiteraard erg afhankelijk van de locatie van de ontsteking.



Bron: [www.kncvtbc.org](http://www.kncvtbc.org)

## 1.8 De besmettelijkheid van tuberculose.

Tuberculose kan besmettelijk zijn, maar niet iedere tuberculosepatiënt is besmettelijk.

### *Open longtuberculose - besmettelijk*

Bij longtuberculose kan het ontstekingsproces zich zo ontwikkelen dat de tbc-bacteriën bij het hoesten in de open lucht komen. Men spreekt dan van **open** tuberculose, er is een open verbinding tussen de ontstekingshaard in de longen en de buitenlucht. De patiënt kan door krachtige uitademing, zoals bij hoesten, niezen en zingen de bacterie in de lucht brengen en zo aan anderen overdragen.

Het sputum van de patiënt is in deze gevallen bij direct microscopisch onderzoek meestal positief. We noemen dit Auramine of Ziehl-Neelsen positief (zie ook 2.3.4).

### *Gesloten longtuberculose - niet besmettelijk*

Het ontstekingsproces kan zich echter ook zo ontwikkelen dat bij het hoesten en niezen geen tbc-bacteriën vanuit de longen in de open lucht komen. Er is dan sprake van een **gesloten** tuberculose. De patiënt kan de tuberculose niet overdragen op anderen en is niet besmettelijk.

### *Extrapulmonale tuberculose - meestal niet besmettelijk*

Extrapulmonale tuberculose is meestal niet besmettelijk. Een enkele keer komt het voor dat er bij extrapulmonale tuberculose een wond ontstaat. Bij het spoelen van deze wond

kunnen er aerosolen ontstaan, waardoor iemand geïnfecteerd kan raken. Het is dan ook van groot belang om hierbij een juist mondneusmasker te gebruiken (zie 6.6).

## 1.9 Tuberculose, een taboe?

Op tuberculose ligt vaak nog een taboe, ook al is de ziekte tegenwoordig goed te genezen. Veel mensen denken bij het woord ‘tuberculose’ aan iets ergs. Zij mijden tbc-patiënten uit angst zelf tuberculose te krijgen. Patiënten kunnen dan ook problemen krijgen op het werk en in relaties met anderen. Zo vertelt een vrouw: “Toen ik weer op het werk kwam durfden collega’s niet naast me te zitten, bang dat ze ook ziek werden. Dat vond ik zo erg.”

De diagnose ‘tuberculose’ heeft voor ieder mens een andere betekenis. Voor de een kan het bijvoorbeeld een opluchting zijn, omdat hij verwachtte longkanker te hebben. Voor een ander kan het klinken als een ‘doodvonnis’, omdat hij de ervaring heeft dat mensen aan tuberculose dood gingen. Een Marokkaanse vrouw vertelt: “..... dat is angst! Het woord alleen al bezorgt ons alle angsten van de wereld .... Mijn dochttertje kan dat onmogelijk hebben, want dat betekent de dood.”

Het taboe rondom tuberculose en onbekendheid met de ziekte leiden vaak niet alleen tot lichamelijke, maar ook tot sociale ongemakken.

Uit gesprekken met patiënten is gebleken dat zij soms behoefte hebben om met lotgenoten te spreken, o.a. over het taboe wat er nog rondom tuberculose hangt, maar ook over andere zaken die zij tegenkomen. KNCV Tuberculosefonds heeft hiervoor een facebookpagina opgezet. Op deze facebookpagina is het mogelijk om als tbc-patiënt/ex-patiënt ervaringen te delen met anderen. Zie voor meer informatie

<https://www.kncvtbc.org/over-tuberculose/lotgenoten/>

### Literatuur

- Handboek Tuberculose 2018. Den Haag KNCV Tuberculosefonds; 2018.
- Tuberculose in Nederland 2016. Surveillance rapport. Bilthoven: RIVM; 2017.
- Global Tuberculosis Rapport 2017. Genève: WHO; 2017.

## 2. Diagnostiek

### Inleiding

In dit hoofdstuk gaan we in op de diagnostiek van LTBI en actieve tuberculose. Om de informatie over de diagnostiek goed te kunnen begrijpen is kennis van de eigenschappen van de tbc-bacterie nodig. Achtereenvolgens gaan we in dit hoofdstuk in op:

- De eigenschappen van de tbc-bacterie
- Diagnostiek van LTBI
- Diagnostiek van actieve tuberculose

#### **Eraan denken: een eerste voorwaarde voor diagnose!**

Doordat tuberculose in Nederland niet meer zo vaak voorkomt, duurt het soms lang voor mensen zelf en ook de (huis)arts aan de mogelijkheid van tuberculose denken, zo blijkt uit het verhaal van mevrouw J. (60 jaar):

*"Al maanden voelde ik me niet lekker. Ik was moe, had weinig eetlust en viel af. Ook begon ik te hoesten. De huisarts gaf me een antibioticumkuur, maar deze hielp niet. Het hoesten werd zelfs erger. Ik werd naar de longarts gestuurd. Er werd een röntgenfoto gemaakt en toen bleek ik uiteindelijk tuberculose te hebben."*

### 2.1 Eigenschappen van de tuberculosebacterie

Tuberculose bij de mens wordt meestal veroorzaakt door de tbc-bacterie van het humane type, de *Mycobacterium tuberculosis*.

Soms kunnen ook andere soorten mycobacteriën bij de mens tot ziekte leiden, zoals de *Mycobacterium bovis* (veroorzaker van rundertuberculose). Ook de zogeheten niet-tuberculeuze mycobacteriën (zoals de *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium avium* en *Mycobacterium scrofulaceum*) kunnen onder bepaalde omstandigheden ziekte bij de mens veroorzaken. Denk hierbij bijvoorbeeld aan beschadigde longen of een sterk verminderde afweer door bijvoorbeeld hiv-infectie.

*M. tuberculosis*, in de verdere tekst tbc-bacterie genoemd, heeft een aantal kenmerkende eigenschappen. Deze zijn:

- zuurvastheid.

Mycobacteriën wijken van de meeste andere bacteriën af, doordat zij, na kleuring

voor microscopisch onderzoek, deze kleurstof vasthouden. Terwijl andere bacteriën na kleuring weer ontkleurd kunnen worden met verdunde zuren, kan dit bij mycobacteriën niet. Men spreekt ook wel van ‘zuurvaste’ staafjes.

- langzame deling.

De tbc-bacterie vermenigvuldigt zich langzaam: ongeveer één keer in 24 uur (ter vergelijking: veel andere bacteriën delen zich in ongeveer 20 minuten). Door de langzame groei duurt het kweken van de tbc-bacterie enkele weken.

- groei bij 37°C.

De tbc-bacterie groeit het snelst bij 37°C. Voor de andere mycobacteriën gelden soms andere temperaturen.

- gevoeligheid voor zonlicht/ultraviolette straling.

Tbc-bacteriën zijn erg gevoelig voor zonlicht. Directe bestraling met zonlicht en ultraviolette straling doodt de bacterie binnen een paar minuten, ook bij lage temperaturen. Daarom gebruikt men UV-lampen voor de ontsmetting van laboratoria.

De tbc-bacterie kan in het donker nog maanden in leven blijven, maar in het gewone daglicht hoogstens enkele dagen. De overlevingsduur in de winter is langer dan in de zomer.

- gevoeligheid voor verhitting.

Als tbc-bacteriën gedurende langere tijd worden verhit tot minimaal 60°C worden ze gedood.

## 2.2 Diagnostiek van LTBI

### 2.2.1 Tuberculinehuidtest (THT)

De meest gebruikte onderzoeksmethode voor het aantonen van een infectie met tuberculose in Nederland is de tuberculinehuidtest (THT) ook bekend als Mantoux-test. Bij deze huidtest wordt er intracutaan (in de huid) een kleine hoeveelheid testvloeistof (tuberculine) geïnjecteerd in de linker onderarm.



Figuur 2.1 Tuberculinehuidtest



Na 48-72 uur wordt beoordeeld of de huid op de vloeistof heeft gereageerd. Er wordt gevoeld of er een induratie (verharding) is ontstaan. Als dat niet het geval is, dan is men meestal niet met de tbc-bacterie geïnfecteerd, de reactie wordt dan *negatief* genoemd.

De THT wordt gebruikt bij:

- Contactonderzoeken, waarbij wordt nagegaan of mensen, die in contact zijn geweest met een patiënt met (open) longtuberculose, geïnfecteerd zijn. (zie ook 4.3)
- Screening van (risico)groepen en contactgroepen. (zie ook 4.4)
- Onderzoek van mensen die symptomen van tuberculose hebben.

In 3.1 gaan we uitgebreid in op de THT.

### **2.2.2 Interferon-gamma release assay (IGRA)**

Dit is een bloedtest waarbij d.m.v. een venapunctie bloed wordt opgevangen in speciaal voor deze test geprepareerde bloedbuizen.

Het bloed wordt vervolgens bewerkt in het laboratorium. IGRA is gebaseerd op het principe dat de T-cellen van personen die zijn geïnfecteerd met de tbc-bacterie IFN- $\gamma$  gaan produceren als zij opnieuw met de antigenen in aanraking komen. De uitslag van de test wordt uitgedrukt in een waarde en is niet afhankelijk van menselijke interpretaties.

In 3.2 wordt de IGRA uitgebreid besproken.

Voor meer informatie over diagnostiek van LTBI:

- Handboek Tuberculose 2018, Hoofdstuk 6.1:

<https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>

## **2.3 Diagnostiek actieve tuberculose**

### **2.3.1 Anamnese**

Tuberculose kan in het gehele lichaam voorkomen maar treft meestal de longen.

Klachten die hierbij kunnen horen zijn o.a. hoesten, opgeven van sputum, soms met bloed, pijn in de borstkas.

Algemene symptomen zijn subfebriele temperatuur of koorts, gewichtsverlies, (nacht)zweeten, malaise en vermoeidheid. Andere symptomen zijn afhankelijk van de plaats in het lichaam waar de tuberculose voorkomt. Bij halskliertuberculose is er een, soms behoorlijke, zwelling in de halsstreek.

Bij hiv-geïnfecteerden en andere immuun-gecompromitteerde patiënten en bij kinderen zijn de klachten soms weinig specifiek of afwezig.

Vragen over de gezondheid van de cliënt horen bij een juiste anamnese.

In de anamnese wordt ook nagegaan of er aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico op het hebben van een tbc-infectie. Hierbij kun je denken aan contact met een patiënt met longtuberculose in het verleden of reizen naar of verblijf in endemische landen.

### **2.3.2 Lichamelijk onderzoek**

Bij lichamelijk onderzoek worden bij longtuberculose vaak geen afwijkingen gevonden. Dit sluit tuberculose echter niet uit. Bij extrapulmonale tuberculose zijn de bevindingen bij lichamelijk onderzoek afhankelijk van de plaats van de tuberculose, zoals kloppijn bij werveltuberculose en niet pijnlijke, vast aanvoelende lymfklieren in de hals bij halskliertuberculose.

### **2.3.3 Röntgenfoto van de longen**

De thoraxfoto is een diagnostisch hulpmiddel bij personen die verdacht worden van intra-thoracale tuberculose. Hiermee gaat men na of er afwijkingen in de longen zijn. Mensen met longtuberculose hebben namelijk vrijwel altijd afwijkingen in de longen; er zijn bijvoorbeeld cavernes (holtes) te zien. Afwijkingen op de longfoto kunnen dus duiden op tuberculose. De afwijkingen in de longen kunnen echter ook andere oorzaken hebben. Ook nu is verder onderzoek nodig.

Een röntgenfoto wordt in ieder geval gemaakt bij:

- mensen met een positieve reactie op de THT en/of IGRA;
- 1<sup>e</sup> ring contacten in een contactonderzoek;
- personen die onderzocht worden in het kader van bronopsporing;
- immigranten, asielzoekers en gedetineerden in het kader van screening;
- mensen waarbij de THT en IGRA niet bruikbaar is;
- patiënten met longtuberculose om na te gaan hoe de ontstekingen zich ontwikkelen;
- mensen met verminderde weerstand, o.a. ten gevolge van een hiv-infectie;
- op indicatie van de arts bij mensen met klachten.

Daarnaast kan de arts ook in andere situaties besluiten om een röntgenfoto te laten maken.



In dit document wordt verder niet ingegaan op de thoraxfoto. Voor meer informatie over dit onderwerp kun je terecht op de website van het landelijk expertisecentrum voor bevolkingsonderzoek (LRCB), [www.lrcb.nl](http://www.lrcb.nl) . Zij verzorgen ook de opleidingen over röntgendiagnostiek voor tbc-artsen en medisch technisch medewerkers (mtm'ers).

### **2.3.4 Bacteriologisch onderzoek**

Met behulp van THT, IGRA en een longfoto kan niet definitief worden vastgesteld of iemand de ziekte tuberculose heeft. Wel kan de arts op basis van de longfoto een voorlopige diagnose stellen.

Om de diagnose tuberculose te bevestigen wordt bacteriologisch onderzoek ingezet. Met behulp van bacteriologisch onderzoek kan worden vastgesteld of er zuurvaste staven in het sputum of ander lichaamsmateriaal aanwezig zijn.

Bacteriologisch onderzoek wordt uitgevoerd bij personen die afwijkingen hebben op de röntgenfoto, of bij personen met klachten verdacht voor tuberculose en bij tbc-patiënten om na te gaan of de behandeling voor tuberculose aanslaat.

#### *Verkrijgen van onderzoeksmateriaal*

Voor bacteriologisch onderzoek wordt gebruik gemaakt van sputum maar ook andere lichaamsmaterialen zoals urine en weefsel kunnen worden onderzocht.

Sputum wordt op verschillende manieren verkregen. Vaak kan het sputum spontaan worden opgehoest, maar als dit niet lukt kan er gebruik worden gemaakt van een vernevelaar om zo de hoestprikkel op te wekken. Eventueel kan in het ziekenhuis een broncho alveolaire lavage (BAL) worden verricht. In hoofdstuk 4 wordt verder ingegaan op het onderwerp sputumafname.

Bij extrapulmonale tuberculose lukt het meestal niet om onderzoeksmateriaal te verkrijgen en met zekerheid vast te stellen of iemand tuberculose heeft.

Bacteriologisch onderzoek bestaat uit de volgende stappen:

- 1) Microscopisch onderzoek;
- 2) Polymerase chain reactie (PCR);

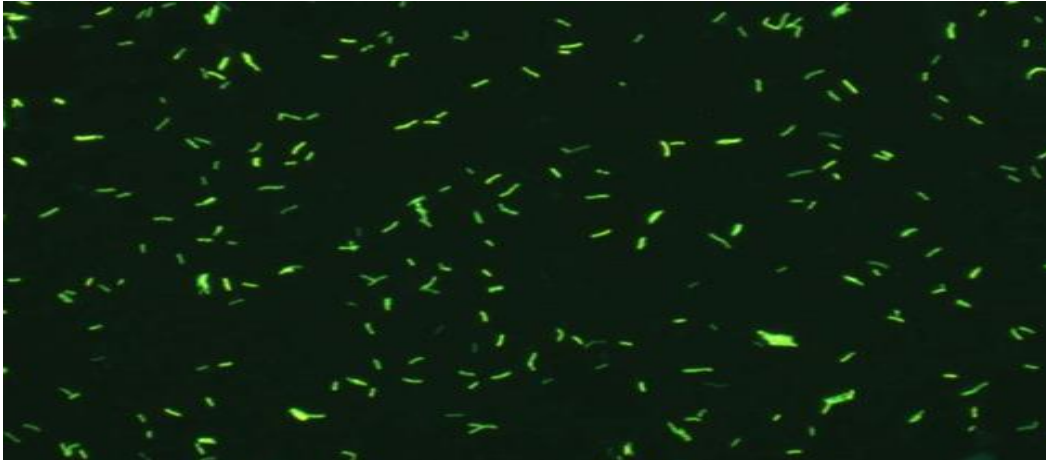
- 3) Snelle moleculaire diagnostiek
- 4) Kweken van de bacterie;
- 5) Gevoeligheidsbepaling;
- 6) DNA-fingerprint'

### *1) Microscopisch onderzoek*

Met behulp van de microscoop kan binnen enkele uren worden vastgesteld of er zuurvaste staven in het sputum of ander lichaamsmateriaal aanwezig zijn. Een beperkt aantal GGD-en voert dit onderzoek nog zelf uit maar meestal wordt het sputum opgestuurd naar een medisch microbiologisch laboratorium.

Er zijn twee methoden om de zuurvaste mycobacteriën te kleuren voor een microscopisch preparaat: een fluorochroomkleuring, zoals de auraminekleuring en de kleuring volgens Ziehl-Neelsen (ZN). In Nederland heeft de fluorochroomkleuring de voorkeur. Het sputum wordt uitgestreken op een glasplaatje en met een speciale kleurstof behandeld. Door deze kleuring worden de mycobacteriën onder de microscoop zichtbaar. Bij een ZN uitslag kan een schatting van de hoeveelheid aanwezige mycobacteriën worden gerapporteerd. Dit wordt uitgedrukt in een getal (1-5 op de Schaal van Bronkhorst). Hierbij geldt: hoe meer bacteriën, hoe hoger het getal. Als bij dit onderzoek mycobacteriën worden aangetroffen, heeft de persoon waarschijnlijk tuberculose, maar er kan ook sprake zijn van niet-tuberculeuze mycobacteriën! Zekerheid hierover kan worden verkregen door een moleculaire test (PCR) en het kweken van de bacterie.

De resultaten van dit microscopisch onderzoek worden ook gebruikt om na te gaan hoe besmettelijk de patiënt is. Als de auraminekleuring positief is beschouwt men deze persoon, in afwachting van de verdere kweekresultaten, als besmettelijk. Dit betekent dat wanneer de persoon hoest er bacteriën in de lucht kunnen komen en de ziekte kan worden overgedragen aan anderen.



*Figuur 2.2 zuurvaste staven onder de microscoop.  
Bron: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)*

Als bij het microscopisch onderzoek geen mycobacteriën worden aangetroffen, is tuberculose nog niet uitgesloten. Er kan sprake zijn van:

- te weinig mycobacteriën, het gedeelte dat op het glasplaatje is uitgestreken bevat toevallig geen mycobacteriën
- kwalitatief slecht onderzoeksmateriaal omdat er bijvoorbeeld geen sputum maar speeksel is afgenomen.

Het sputum wordt altijd naar een medisch microbiologisch laboratorium gestuurd voor verder onderzoek.

### 2) *Polymerase Chain Reactie (PCR)*

De PCR is gebaseerd op een vermenigvuldiging van een DNA-fragment van de mycobacterie en kan zowel op lichaamsmateriaal als op gekweekt materiaal verricht worden.

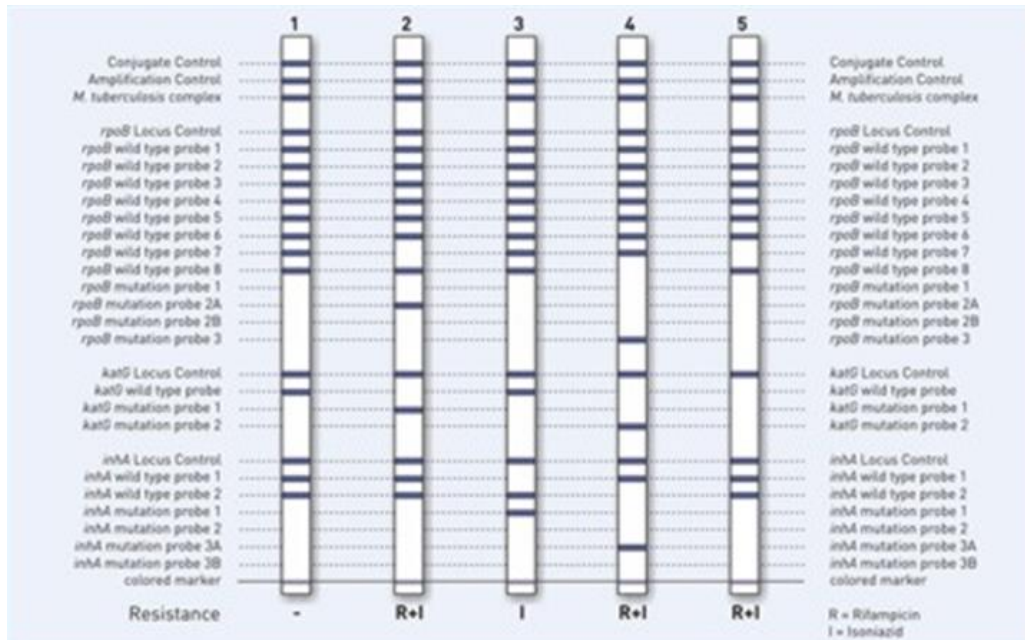
Met behulp van de PCR kunnen de tuberculose mycobacteriën en niet-tuberculeuze mycobacteriën van elkaar worden onderscheiden. Voor microscopie-positief pulmonaal materiaal is deze test het gevoeligst (95-100 %)

### 3) *Snelle moleculaire diagnostiek*

Met behulp van een specifieke PCR (stripje)(zie figuur 2.3) voor het M. tuberculose complex kan binnen 1 dag worden vastgesteld of er moleculaire resistentie is voor isoniazide en rifampicine. Deze diagnostiek kan op zowel lichaamsmateriaal als op gekweekt materiaal worden uitgevoerd.

In 2009 is de GeneXpert® op de markt gekomen. Hiermee kan tegelijkertijd de aanwezigheid van *M. tuberculosis* complex in sputum (en andere lichaamsmaterialen) worden aangetoond én of er sprake is van rifampicineresistentie.

Wanneer resistentie voor rifampicine wordt vastgesteld heeft dit grote gevolgen voor de behandeling van de patiënt.



Figuur 2.3 Snelle moleculaire diagnostiek  
Bron: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

#### 4) Kweken van de bacterie

Het (voorbehandelde) sputum wordt in het laboratorium opgekweekt. Vervolgens wordt bepaald of het om *M. tuberculosis* complex gaat of om een andere mycobacterie. Het kweken van mycobacteriën duurt lang omdat de bacterie zich langzaam vermenigvuldigt. Hoe lang het duurt voordat de kweekuitslag beschikbaar is hangt o.a. af van de kwaliteit van het materiaal, de condities waaronder de bacterie groeit en het gebruikte kweekmedium.

Het van oudsher meest bekende vaste kweekmedium voor mycobacteriële kweken is Löwenstein-Jensen, met als nadeel dat het lang duurde voordat er groei kon worden waargenomen. De huidige vloeibare geautomatiseerde kweeksystemen, zoals de Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)-kweektechniek, hebben als groot voordeel

dat de resultaten veel sneller beschikbaar zijn. Bij een positieve kweek dient altijd bevestiging plaats te vinden via een PCR.

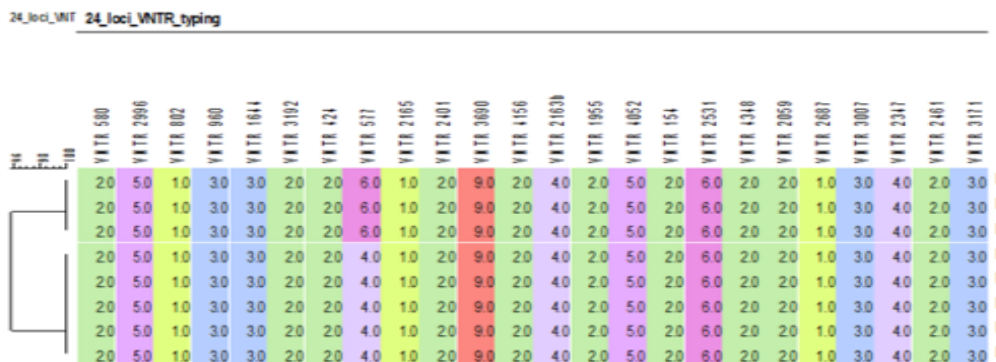
### 5) Gevoeligheidsbepaling

Voor de behandeling van tuberculose is het belangrijk om te weten of de bacterie gevoelig is voor de (standaard) antibiotica isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide. Deze gevoeligheidsbepaling wordt uitgevoerd met behulp van vloeibaar kweekmedium (MGIT). Gemiddeld is het resultaat na twee weken bekend. Soms is het nodig om de gevoeligheidsbepaling te herhalen bijvoorbeeld als de bacterie te langzaam groeit, of als het materiaal verontreinigd is.

### 6) DNA-‘fingerprint’

Van een positieve kweek wordt een 'DNA-fingerprint' bepaald door het tuberculose referentielaboratorium van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit is een barcode (net als bij producten in de supermarkt) van de genetische vingerafdruk van de bacterie. Elke bacterie heeft een eigen barcode. Als meer mensen door dezelfde bacterie zijn geïnfecteerd hebben zij dus dezelfde barcode. Door de sociaal verpleegkundige zal dan worden onderzocht of deze patiënten met elkaar in verband gebracht kunnen worden. Op deze manier wordt transmissie (overdracht van de bacterie) tussen patiënten met tuberculose in kaart gebracht.

De techniek waarmee dit in kaart wordt gebracht is de VNTR (Variable Number Tandem Repeat)(zie figuur 2.4). Naar verwachting zal dit in de loop van 2019 worden vervangen door een nieuwe techniek, WGS (Whole Genome Sequencing). Bij deze nieuwe techniek wordt de volgorde van het gehele DNA van de bacterie vastgesteld. De tot nu toe gebruikte technieken brengen slechts een stukje van het DNA in beeld.



*Figuur 2.4 Voorbeeld VNTR typering*

*Bron: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)*

Voor meer informatie over diagnostiek van tuberculose:

- Handboek Tuberculose 2018, hoofdstuk 5.2,

<https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>

### **Literatuur**

- Handboek Tuberculose 2018. Den Haag KNCV Tuberculosefonds; 2018.
- Richtlijn Mycobacteriële Laboratoriumdiagnostiek 2015. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM); 2015

### 3. Tuberculinehuidtest (THT) & Interferon-Gamma Release Assay (IGRA)

#### Inleiding

In de tbc-bestrijding is het van belang om mensen op te sporen die recent geïnfecteerd zijn met de tbc-bacterie. Deze personen hebben nog geen symptomen van tuberculose maar hebben 5 tot 10 % kans op het ontwikkelen van actieve tuberculose. Deze kans kan aanmerkelijk verkleind worden door een preventieve behandeling.

In landen met een lage tbc-incidentie zoals Nederland is de bestrijding mede gericht op het voorkómen van actieve tuberculose door personen te onderzoeken op LTBI en indien geïnfecteerd, preventief te behandelen. Mocht preventieve therapie niet mogelijk zijn, dan worden personen gedurende minimaal 2 jaar halfjaarlijks gecontroleerd op symptomen én met een X-thorax om in een vroeg stadium een (besmettelijke) vorm van tuberculose op te sporen en te behandelen. Zo kan transmissie van tuberculose doorbroken worden.

In hoofdstuk 2 noemden we al dat er twee testen zijn om een LTBI vast te stellen: de tuberculinehuidtest (THT) en de interferon-gamma release assay (IGRA).

De THT is een gevoelige test, die bij gezonde personen snel uitwijst of er sprake kan zijn van een infectie met de tbc-bacterie. De test is echter ook vaak positief bij personen die met BCG zijn gevaccineerd of bij infectie met niet-tuberculeuze mycobacteriën. In 3.1.6 worden meer redenen genoemd waarom de THT niet altijd een eenduidige uitslag geeft.

De werking van de IGRA, een bloedtest, is anders dan van de THT. De IGRA kan onderscheid maken tussen afweerstoffen door de BCG-vaccinatie en de afweerstoffen door een tbc-infectie. Bovendien is met de IGRA de kans op fout positieve (kruis-) reacties als gevolg van infectie met niet-tuberculeuze mycobacteriën kleiner dan met de THT. De IGRA wordt in Nederland vooral gebruikt om de diagnose LTBI te bevestigen.

Net als de THT maken de huidige beschikbare IGRA's geen onderscheid tussen een oude of een recente infectie. Dit is van belang bij de beslissing of iemand wel of niet in



aanmerking komt voor een preventieve behandeling. Hiervoor is dus nog steeds een zorgvuldige anamnese naar het risico van blootstelling aan tuberculose van belang.

Op dit moment wordt het vaststellen van LTBI in Nederland in twee stappen gedaan, eerst onderzoek met een THT. Bij reacties groter of gelijk aan de aanbevolen afkapwaarde, wordt vervolgens de IGRA verricht. De afkapwaarde wordt in de CPT-richtlijn Diagnostiek LTBI vastgesteld en is onder meer afhankelijk van de reden voor LTBI onderzoek, de soort tuberculinevloeistof die wordt gebruikt en de kans dat de betrokkene tuberculose ontwikkelt als hij/zij geïnfecteerd is.

### **3.1.Tuberculinehuidtest (THT)**

#### **3.1.1 Ontstaan van de tuberculinehuidtest**

In 1882 maakte Robert Koch bekend dat hij de verwekker van tuberculose had ontdekt: de tuberkelbacterie. Van deze tbc-bacteriën maakte hij een oplossing, die hij vervolgens inspoot bij tbc-patiënten, omdat hij het idee had dat daardoor genezing kon worden bereikt. Deze oplossing noemde hij 'tuberculine'. Helaas bleek deze tuberculine geen geneesmiddel. Wel werd aangetoond dat mensen die geïnfecteerd waren anders reageerden op de injecties dan mensen die niet geïnfecteerd waren. Dit leidde uiteindelijk tot de toepassing van tuberculine als een diagnostische test.

Aanvankelijk werd de test uitgevoerd op de wijze die Von Pirquet in 1907 had ontwikkeld: hij maakte een krasje in de huid en liet daar vervolgens een druppel tuberculine op vallen. Dit 'krasje' werd tot halverwege de vorige eeuw bijvoorbeeld toegepast bij de controles van leerlingen op lagere scholen. Een nadeel van het krasje (de 'Pirquet') was dat nooit precies een even diepe kras kon worden gemaakt en nooit precies een even grote druppel tuberculine op de kras kon worden gebracht.

In 1908 kwam er een andere methode voor de uitvoering van de test. De Nederlander Van Balen, de Duitser Mendel en de Fransman Mantoux bedachten onafhankelijk van elkaar dat het inspuiten in de huid van een precieze hoeveelheid tuberculine een veel betrouwbaarder resultaat zou geven dan een krasje. De naam Mantoux is aan deze methode verbonden geraakt. Hoewel al ruim 100 jaar oud, wordt deze diagnostische methode nog dagelijks gebruikt.



Het begrip tuberculinehuidtest (THT) wordt in de praktijk gebruikt als vertaling van de internationaal gehanteerde term Tuberculin Skin Test (TST). We kiezen daarom ook voor de term THT.

### **3.1.2 Wat is tuberculine?**

Koch bereidde de tuberculine door tbc-bacteriën te smelten in runderbouillon. Dit 'soepje' kookte hij, waarna hij de vaste bestanddelen eruit filterde. De overblijvende vloeistof noemde hij tuberculine. Uiteraard bevatte deze vloeistof naast bacterieproducten (vooral eiwitten) ook bestanddelen van de runderbouillon (eveneens eiwitten), zouten en suikers. Deze onzuivere 'Oud-tuberculine' is jarenlang gebruikt en pas in de jaren zeventig geleidelijk vervangen.

Florence Seibert isoleerde in 1934 een aantal werkzame eiwitten uit het mengsel en sindsdien wordt het 'Purified Protein Derivative volgens Seibert' (PPD-S) genoemd. In latere jaren is de tuberculine steeds verder gezuiverd. Een volledige zuivering is echter nog steeds niet bereikt; de vloeistof bevat meerdere eiwitten en celwandbestanddelen van de tbc-bacterie.

Er zijn verschillende merken tuberculine op de markt. De uitslagen van de verschillende merken huidtesten zijn onderling vergelijkbaar.

Tot 2013 gebruikten we in Nederland PPD RT23 van het Statens Serum Institut, maar door leveringsproblemen moest er een keus worden gemaakt voor een andere tuberculine.

Tegenwoordig wordt in Nederland PPD Mammalian van de firma Bulbio gebruikt. Deze test is in Nederland (nog) niet geregistreerd. De patiënt dient hierover te worden geïnformeerd. Deze informatie is opgenomen in de folder over de THT,

<https://www.kncvtbc.org/kb/tuberculinehuidtest-hoe-zo/> .

### **3.1.3 Hoe werkt de THT?**

Door tuberculine in de huid te spuiten, kan worden onderzocht of het lichaam al eerder in contact is geweest met de tbc-bacterie. In dat geval zijn er afweercellen tegen tuberculose aanwezig. Als er afweer aanwezig is, dan ontstaat er een reactie met roodheid en een verharding (induratie) op de plaats van de injectie. Wanneer de

induratie groter of gelijk is aan de aanbevolen afkapwaarde noemen we de reactie positief. Deze positieve reactie kan duiden op een eerder doorgemaakte infectie.



Figuur 3.1: Positieve THT



### *Hoe ontstaat de induratie?*

De THT is gebaseerd op een immunologisch proces dat vier tot acht weken na een besmetting met de tbc-bacterie op gang komt. Wanneer de tuberculine wordt ingespoten, proberen de eerste afweercellen (de macrofagen) de vreemde vloeistof op te ruimen. Zij worden daarbij geholpen door de lymfocyten. Is er nooit contact geweest met de tbc-bacterie, dan ruimen de macrofagen en lymfocyten zonder problemen de tuberculine op. Is er in het verleden wel contact geweest met de tbc-bacterie, dan

herkennen de lymfocyten de tbc-eiwitten in de tuberculine. Er gaat een extra oproep uit naar de in het bloed circulerende lymfocyten om te komen helpen. Rond de plaats van de injectie ontstaat een toevloed van lymfocyten en macrofagen. De opeenhoping van cellen kan worden gevoeld als een verharding (induratie) in de huid, die zijn piek bereikt na twee tot drie dagen. Soms gaat de reactie gepaard met hevige overgevoeligheidsverschijnselen waardoor in de omgeving bloedvatverwijding optreedt (een grote rode hof, of erytheem). In sommige gevallen kan blaarvorming optreden. Meestal is na een week de verharding in de huid weer geheel verdwenen, de huidbeschadiging bij blaarvorming is vaak langer te zien. In uitzonderingsgevallen kan er een blijvend litteken te zien zijn.

### **3.1.4 Hoe voorkom je dat de tuberculine niet goed werkt?**

De tuberculine kan door een aantal factoren niet goed meer werken. Huidtesten met deze onwerkzame tuberculine zijn onbetrouwbaar. Neem daarom onderstaande maatregelen in acht. Anders bestaat de kans dat personen die met de tbc-bacterie zijn geïnfecteerd een fout negatieve reactie hebben en de infectie niet wordt ontdekt!

- Bewaar de tuberculinevloeistof in de koelkast. Eiwitten zijn namelijk slecht bestand tegen verwarming, ze kunnen gaan stollen (denk maar aan een kippenei).
- Bewaar de tuberculinevloeistof op een donkere plaats. De ultraviolette straling van het zonlicht beïnvloedt de eiwitten.
- Een geopend flesje mag je slechts beperkte tijd gebruiken, let goed op de bijsluiters. De PPD Mammalian van Bulbio is 28 dagen houdbaar.
- Werk hygiënisch. Indien niet steriel wordt omgegaan met de vloeistof, kunnen bacteriën vanuit de omgeving in het flesje belanden, en vinden daar een goede voedings-bodem voor verdere groei. Afgezien van de kans op infecties bij het toedienen van de vloeistof, wordt ook de tuberculine onwerkzaam. Het rubberdopje dient daarom voor introductie van de naald te worden gedesinfecteerd met alcohol 70% (laten drogen!).
- Gebruik geen opzetnaald, maar prik het flesje telkens opnieuw aan, behalve als het flesje direct volledig gebruikt wordt bv. bij een groter onderzoek. Zorg ervoor dat er

geen lucht in het flesje gespoten wordt. Er ontstaat overdruk waardoor de insteekopening in de rubberen dop open gaat staan.

- Bij PPD Mammalian mogen de spuitniet vooraf gevuld worden. Vul ook bij grote contactonderzoeken de spuitniet ter plaatse.

### 3.1.5 Standaardiseren van tuberculinehuidtest

Om de tuberculinehuidtest van de ene persoon met die van een andere te kunnen vergelijken, zijn er afspraken gemaakt over de manier waarop de test wordt gezet en afgelezen. De THT is gestandaardiseerd op de volgende punten:

- De testvloeistof  
In Nederland gebruiken we allemaal dezelfde tuberculine, PPD Mammalian van Bulbio.
- De toediening  
Een precieze hoeveelheid van 0,1 ml tuberculine wordt met een injectienaald in de huid (intracutaan) van de linker onderarm aan de strekzijde gebracht.  
De uitslag van de THT is onbetrouwbaar wanneer de tuberculine te diep (subcutaan) wordt ingebracht.
- Het tijdstip van aflezen  
Het duurt enige dagen voordat alle lymfocyten ter plaatse zijn en een lokale huidreactie geven. Bij de ene persoon zal dat sneller gaan dan bij de ander.  
Voor PPD Mammalian geldt : na 2 x 24 uur aflezen en eventueel nog op de 3<sup>e</sup> dag (3x 24 uur). Daarna is een negatief resultaat onbetrouwbaar omdat de huidreactie afgenomen kan zijn.
- De te meten uitslag  
Omdat de aard van de huidreactie van mens tot mens dus kan verschillen moeten we ook voor de uitslag een standaard hanteren. Afsproken is dat niet de optredende roodheid, maar de doorsnede (diameter) van de te voelen induratie gemeten moet worden. De induratie wordt dwars op de arm afgelezen.  
Een tuberculinehuidtest is positief als de induratie groter of gelijk is aan de aanbevolen afkapwaarde.

### 3.1.6 Geen 'ideale' test

Een ideale huidtest toont accuraat aan wie geïnficeerd is en wie niet. Wanneer iemand niet is geïnficeerd, mag de huidtest geen reactie vertonen; wanneer iemand wel is geïnficeerd, moet de huidtest altijd een reactie vertonen (sensitiviteit). Bovendien mag een ideale huidtest een infectie door een tbc-bacterie nooit verwarren met een infectie door een andere bacterie of door een vaccinatie met BCG (specificiteit).

In deze paragraaf zal blijken dat de THT niet helemaal aan het ideale beeld voldoet.

De volgende situaties kunnen zich voordoen:

- de omslag;
- fout-negatieve reacties;
- fout-positieve reacties.

#### *De omslag*

Een reactie tegen de tuberculine is pas mogelijk wanneer iemand afweercellen heeft. Het duurt ongeveer vier tot acht weken voordat er na een besmetting afweercellen worden opgebouwd. Dit betekent dat een THT-reactie pas vier tot acht weken na een infectie positief kan worden. Wanneer dus kort na een infectie een THT wordt verricht, dan zal deze negatief uitvallen; wordt de THT echter na acht weken herhaald, dan kan de reactie positief zijn.

#### *Fout-negatieve reacties*

In sommige situaties wordt bij personen, die wel degelijk geïnficeerd of zelfs ziek zijn, geen reactie waargenomen. Dit kan door meerdere factoren worden veroorzaakt:

1. Er is sprake van een bijzondere situatie bij de cliënt. Er is een verminderd immuunrespons door verschillende oorzaken, zie tabel.

Aandoening of conditie
Leeftijd < 6 maanden
Leeftijd >65 jaar
Cellulaire immuun suppressie (hiv, aids)

Acute of recente ernstige virale infecties (rubella, mazelen, mononucleosis (ziekte van Pfeiffer), roodvonk )
Bacteriële infecties (kinkhoest, lepra, tyfus, paratyfus, brucellose)
Immunisatie met levend vaccin <6 weken ( mazelen, polio, gele koorts, bof, rubella)
Ernstige verzwakkende ziekte ( maligniteiten, nierfalen/uremie, chronisch lymfatische leukemie, fysieke stress (operaties, brandwonden))
Behandeling met weerstand verlagende medicatie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TNF-alfa remmers (of andere immunosuppressiva)</li> <li>• Hoge dosis systemische corticosteroiden (&gt;15mg prednisolone equivalent)</li> </ul>
Vergevorderde longtuberculose
Miliair tuberculose of tuberculose van het centraal zenuwstelsel
Sarcoïdose
Ondervoeding
Zeer recente besmetting: de test is te vroeg in de window periode gezet.

Een goed uitgevoerde anamnese, aan de hand van een vastgestelde gezondheidsvragenlijst, vóór het zetten van de tuberculinehuidtest, is van groot belang voor de interpretatie van de uitslag.

2. Er is iets met de tuberculine aan de hand (zie 3.1.4.)
3. De test is niet op de juiste wijze uitgevoerd (zie 3.1.5.) of het resultaat is verkeerd afgelezen en/of opgeschreven.

#### *Fout-positieve reactie*

Ook kan er ten onrechte een positieve reactie ontstaan, die dus niet te wijten is aan een tbc-infectie. De oorzaken hiervan kunnen zijn:

1. Wanneer iemand met BCG is gevaccineerd, zijn er afweercellen waardoor soms een positieve reactie op de huidtest ontstaat. Er hoeft dus geen sprake te zijn van een natuurlijke infectie door de tbc-bacterie. Belangrijk is daarom dat altijd goed wordt nagegaan of en wanneer iemand is gevaccineerd met BCG, vooral bij personen met een niet-Nederlandse achtergrond, mensen die in tuberculose endemische landen hebben gewoond en bepaalde groepen militairen. Bij een THT uitslag groter of gelijk aan de aanbevolen afkapwaarde helpt bij een BCG

gevaccineerde de IGRA bij de verdere interpretatie.

2. Ook niet-tuberculeuze mycobacteriën kunnen een positieve huidreactie veroorzaken (kruisinfectie). De IGRA is specifiek en reageert niet op de meeste niet-tuberculeuze mycobacteriën.

Voor meer informatie:

- Werkinstructie zetten en aflezen THT,

<https://www.kncvtbc.org/kb/4-1-werkinstructie-zetten-tuberculinehuidtest/>

## 3.2. Interferon Gamma Release Assay (IGRA)

### 3.2.1 Wat is IGRA?

IGRA is een test waarbij volbloed wordt afgenomen (venapunctie) direct in speciaal geprepareerde buisjes.



De test is gebaseerd op de T-cellen (T-lymfocyten, afweercellen) van het *M. tuberculosis* complex die geïnfekteerde personen aan hebben gemaakt.

Er zijn twee soorten commerciële verkrijgbare testen op de markt: de QuantiFERON-TB Gold Plus® (QFT-Plus; Qiagen, Hilden, Germany 2015) en de T-SPOT®.TB.

Meer informatie:

- “Richtlijn Interferon Gamma Release Assays bij de diagnostiek van tuberculose”.

<https://www.kncvtbc.org/kb/4-3-richtlijn-interferon-gamma-release-assays-bij-de-diagnostiek-van-tuberculose/>





### 3.2.2 Hoe werkt IGRA?

Als een lichaam in contact is geweest met de tbc-bacterie zorgt het afweersysteem ervoor dat er afweercellen, de zogenaamde T-cellen of T- lymfocyten, worden aangemaakt om deze bacterie te bestrijden.

Een antigeen is een eiwitmolecuul dat in staat is een reactie van het afweersysteem op te wekken. Zowel de QFT-GIT als de T-SPOT.TB maken gebruik van verschillende antigenen, de eiwitten ESAT-6, CFP-10 en TB7.7. Deze eiwitten worden vrijwel alleen gevonden bij de *M. tuberculosis*.

Bij de meeste niet-tuberculeuze mycobacteriën en na BCG vaccinatie komen deze eiwitten niet voor. Wanneer lymfocyten (T-cellen) in aanraking komen met deze antigenen reageren ze door de productie van zogenoemde gamma- interferonen. Dit zijn stoffen die de afweerprocessen in het lichaam reguleren.

IGRA meet de productie van de gamma- interferonen door T-cellen, nadat ze in de reageerbuis in contact gebracht zijn met de ESAT-6, CFP-10 en TB7.7. Wanneer de T-cellen nooit in contact zijn geweest met deze antigenen, vindt er geen productie plaats van gamma interferonen.

IGRA is niet in staat om onderscheid te maken tussen LTBI en een actieve tuberculose. Ze kunnen wel onderscheid maken tussen LTBI en reactie op de BCG- vaccinatie.



### 3.2.3 Hoe wordt de test uitgevoerd?

Veneus bloed wordt direct in antigeen gecoate buisjes opgevangen. Door de buisjes te zwenken wordt het antigeen met het bloed gemengd. Na het mengen van antigeen en bloed worden de buisjes binnen 12-16 uur in een incubator bij 37 °C geplaatst. Dit kan plaats vinden bij de eigen GGD ( in een broedstoofje) of in het laboratorium die het bloed verder onderzoekt.

In Nederland worden 2 verschillende testen gebruikt:

- T- spot  
Hierbij wordt bloed afgenomen in één geprepareerd buisje. In het laboratorium wordt dit bloed bewerkt en uiteindelijk worden de “spots” geteld.
- Quantiferon  
Hierbij wordt bloed afgenomen in 4 geprepareerde buizen of 1 volle heparinebuis. Met het laboratorium worden standaard afspraken gemaakt welke buizen ingeleverd worden. In het laboratorium wordt de concentratie IFN- $\gamma$  in het plasma bepaald.



Figuur 3.2: bloedbuisjes

- NIL Buis (met de grijze dop): negatieve controle (zonder antigenen)
- TB1 Buis: meet reactie van CD4-T cellen op *M. tuberculosis*-specifieke antigenen

- TB2 Buis: meet reactie van CD4 en CD8 -T cellen op *M. tuberculosis*-specifieke antigenen
- Mitogeen Buis ( met paarse dop): positieve controle ( Mitogeen is een eiwit dat celdeling stimuleert)

Bij voorkeur worden alle 4 buizen gebruikt. Met name bij personen die immuun-gecompromitteerd zijn dient de Mitogeen buis gevuld. Met deze controlebuis kan het vermogen van het immuunsysteem getest worden om interferon aan te maken.

De buizen moeten direct na afname een paar maal gezwenkt worden om stolling te voorkomen.

### 3.2.4 Een ideale test?

In Nederland wordt bij personen met een normale immuunrespons IGRA in een twee trap procedure met de THT gebruikt, dat wil zeggen dat na een positieve THT boven de aanbevolen afkapwaarde de IGRA wordt bepaald.

Een uitzondering hierop geldt voor kinderen jonger dan 5 jaar:

- Indien BCG gevaccineerd; dan is een THT reactie  $\geq 15\text{mm}$  doorgaans bewijzend voor LTBI
  - Indien niet-BCG gevaccineerd: dan is een THT reactie  $\geq 10\text{mm}$  doorgaans bewijzend voor LTBI
- ⇒ In deze situaties heeft een IGRA geen meerwaarde.

De interpretatie van de THT en de IGRA voor de diagnose van LTBI is gecompliceerd en moet gebeuren door een deskundige. Naast de THT- of IGRA-uitslag dient zorgvuldig de anamnese te worden afgenomen. Ook wordt lichamelijk onderzoek gedaan en een thoraxfoto gemaakt om actieve tuberculose uit te sluiten.

De volgende situaties kunnen zich voordoen:

- *THT positief, IGRA positief*  
Is de THT positief (boven de aanbevolen afkapwaarde) dan volgt een IGRA. Is deze IGRA positief dan spreekt men van een LTBI en zal deze persoon doorverwezen worden naar de arts om het te volgen beleid te bespreken. Het

kan zijn dat de cliënt een profylaxe krijgt of gedurende 2 jaar ieder half jaar röntgenologisch onderzocht wordt.

- *THT positief, IGRA negatief*

De THT kan positief zijn door een niet-tuberculeuze mycobacterie of een eerdere BCG vaccinatie. Soms is de IGRA negatief, ondanks dat de kans dat de betreffende persoon geïnfecteerd is hoog wordt geschat. Is de THT positief en de IGRA negatief dan wil dit niet altijd zeggen dat er *geen* sprake is van een latente TB infectie. Afhandeling volgens van te voren vastgelegde afspraken en lokale protocollen is van belang.

- *LTBI testen bij immuun-gecompromitteerden*

Bij immuun-gecompromitteerden worden beide testen aangeraden. Is een van beide testen ( THT of IGRA) positief, dan wordt een behandeling voor LTBI besproken met de cliënt. De uitslag van de Quantiferon-test is niet betrouwbaar indien de Mitogeen-buis geen reactie vertoont.

Meer informatie over de screening op LTBI van immuun-gecompromitteerden:

- NVALT statement “Tuberculose en TNF- $\alpha$  blokkerende therapie”

<https://www.kncvtbc.org/kb/4-6-nvalt-statement-tuberculose-en-tnf-%ce%b1-blokkerende-therapie/>

- *Boosting-effect*

Bij een deel van de mensen kan de THT een onterecht positieve uitslag van een IGRA veroorzaken. Dit effect treedt nog niet op als binnen 3 dagen na de THT bloed ten behoeve van IGRA is afgenomen. Het beste kan de IGRA dan ook geprikt worden bij het aflezen van de THT. Bij immuun-gecompromitteerden kan het juist weer een voordeel hebben om de IGRA meer dan 3 dagen na een THT af te nemen.

In alle gevallen geldt dat de arts bepaalt of er sprake kan zijn van een LTBI of actieve tuberculose. Zij/hij doet dat op basis van de anamnese, de uitslag van de THT en de IGRA, de thoraxfoto en lichamelijk onderzoek. Tijdens het consult maakt de arts een inschatting van de waarschijnlijkheid van een recente infectie en de kans dat de patiënt actieve tuberculose ontwikkelt.

## 4. Sputumonderzoek

### Inleiding

Sputumonderzoek vormt een belangrijk onderdeel van de diagnostiek van tuberculose. Door microscopisch onderzoek en het kweken van het onderzoeksmateriaal kan men vaststellen of er tbc-bacteriën aanwezig zijn.

In dit hoofdstuk komt het sputumonderzoek en sputuminductie aan de orde. Ook wordt er stil gestaan bij de hygiënische maatregelen die je moet nemen bij het verzamelen van sputum. Het afnemen van sputum is namelijk een risicovolle handeling, omdat er bij het ophoesten van sputum tbc-bacteriën in de lucht kunnen komen.

### 4.1 Hoe wordt sputum voor onderzoek verkregen?

Het belangrijkste materiaal voor de diagnostiek van longtuberculose is sputum. Sputum is het slijm dat, vermengd met speeksel, uit de diepe luchtwegen wordt opgehoest in geval van een luchtweginfectie. Soms kan men het sputum niet spontaan ophoesten. Door middel van een vernevelaar zoals de Pari-inhaleerder kan de hoestprikkel worden opgewekt en het sputum toch worden opgehoest. Lukt dit niet dan kan er eventueel een bronchoscopie worden gedaan, waarna het bronchusspoelsel wordt onderzocht. Kinderen hebben zelden een productieve hoest waardoor het verkrijgen van sputum door ophoesten meestal niet lukt. Omdat kinderen vaak gedurende de nacht hun sputum inslikken, wordt als alternatief ook wel de nuchtere maaginhoud onderzocht bij verdenking op tuberculose.

Voor meer informatie:

- Handboek Tuberculose 2018, hoofdstuk 5.2.4,  
<https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>

### 4.2 Wat is goed sputum?

Clënten verwarren sputum wel eens met speeksel. Sputum is compacter en minder waterig dan speeksel. Het blijft een beetje “hangen” aan de wand van het potje terwijl speeksel er gemakkelijker afloopt.

Om een goed resultaat te verkrijgen is het belangrijk dat het sputum niet verontreinigd raakt met voedsel. Laat de cliënt nuchter het sputum ophoesten of vooraf de mond spoelen met water.

Het liefst wordt het sputum op drie opeenvolgende dagen verzameld. Waarbij er bij voorkeur tenminste één ochtendsputum is. Een flinke fluiem(5-10 ml) in een sputumpotje is voldoende voor het laboratoriumonderzoek. Een heldere instructie over het ophoesten van sputum is essentieel.

Als het sputum niet binnen enkele uren ingeleverd kan worden bij het laboratorium dient het sputum gekoeld bewaard te blijven tot inlevering. In de NVMM richtlijnen Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek, [https://www.kncvtbc.org/kb/3-2\\_tuberculose-pdf/](https://www.kncvtbc.org/kb/3-2_tuberculose-pdf/) is meer te lezen over patiëntmateriaal voor diagnostiek o.a. sputum.

Praktische tips voor het afnemen, verzenden en bewaren van sputum vind je in de werkinstructie afname sputum , [https://www.kncvtbc.org/kb/3-3\\_tuberculose-pdf/](https://www.kncvtbc.org/kb/3-3_tuberculose-pdf/)

### 4.3 Sputuminductie

Sputuminductie wordt gebruikt wanneer een cliënt niet in staat is ‘spontaan’ sputum op te hoesten. Bij sputuminductie worden de luchtwegen bevochtigd, waardoor sputum gemakkelijker loskomt en er een hoestprikkel optreedt. Hierdoor kan sputum toch worden opgehoest. Hiervoor wordt gewerkt met een vernevelaar zoals de Pari-inhaleerboy.

#### *Wat is een Pari-inhaleerboy?*

De Pari-inhaleerboy is eigenlijk een inhalatieapparaat dat mensen thuis kunnen gebruiken voor de behandeling van aandoeningen aan de luchtwegen. Met de inhaleerboy inhaleren zij medicatie. In de tbc-bestrijding wordt het echter voor een ander doel gebruikt: het bevochtigen van de luchtwegen zodat een hoestprikkel wordt opgewekt om sputum te verkrijgen voor onderzoek.

#### *Bij wie wordt de pari-inhaleerboy gebruikt?*

Sputuminductie wordt uitsluitend uitgevoerd op indicatie van de arts bij cliënten die

moeilijk of niet spontaan sputum op kunnen hoesten. Ook kan de inhaleerboy worden gebruikt om kwalitatief beter sputum te verkrijgen dan bij spontaan ophoesten.

#### *Hoe werkt de Pari-inhaleerboy?*

Het vloeistofreservoir (medicamentenbeker) van de inhaleerboy wordt gevuld met hypertone zoutoplossing. Dit is een oplossing van water en zout (dus geen medicijn). Deze zoutoplossing wordt verneveld en via het mondstuk geïnhaleerd. Hierdoor komt de waterachtige vloeistof diep in de longen. Dit roept, net als verslikken, een hoestprikkel op. Na enkele minuten kan hierdoor sputum worden opgegeven.

Hoe lang dit onderzoek duurt, hangt af van het tijdstip waarop de hoestprikkel ontstaat en de cliënt sputum opgeeft. Meestal ligt dit tussen de 5 en 15 minuten. Wanneer de cliënt na 15 minuten nog geen sputum heeft opgegeven, moet met de arts worden overlegd over de verdere procedure.

Voor meer informatie over sputuminductie zie de werkinstructie afname sputum, [https://www.kncvtbc.org/kb/3-3\\_tuberculose-pdf/](https://www.kncvtbc.org/kb/3-3_tuberculose-pdf/)

#### **4.4 Hygiënische maatregelen bij ‘spontaan’ ophoesten en sputuminductie**

Het ophoesten van sputum door een (mogelijke) tbc-patiënt betekent een infectierisico voor anderen. Er kunnen tbc-bacteriën in de lucht terecht komen. Dit geldt zeker bij sputuminductie. Het is dan ook belangrijk dat er bouwtechnische aanpassingen zijn getroffen, zoals de installatie van een afzuigstelsel of UV-lampen.

Daarnaast moet je een aantal maatregelen treffen om jezelf, je collega's en andere cliënten te beschermen tegen een mogelijke infectie. In 6.6 vind je informatie over algemene infectiepreventie. Bij de afname van sputum zijn naast deze algemene maatregelen de onderstaande punten van belang:

- Als het nodig is dat er iemand bij de patiënt is tijdens het ophoesten dient deze persoon een goed sluitend mondneusmasker, minimaal type FFP2, te dragen.
- Zorg ervoor dat de cliënt de ruimte niet verlaat voordat het hoesten is gestopt. Moet de cliënt de ruimte al eerder verlaten, laat hem dan een mondneusmasker dragen.

- De ruimte waar een cliënt zojuist sputum heeft opgehoest dient pas betreden te worden als deze afdoende is geventileerd. Als de ruimte eerder betreden moet worden is het dragen van een goed sluitend mondneusmasker noodzakelijk. Zorg ervoor dat collega's weten dat de ruimte niet betreden mag worden ( door gebruik bordje, rood licht enz.).
- Ventileer de ruimte waar de cliënt het sputum heeft opgehoest volgens afdelingsrichtlijnen. Zet afzuigstelsel en/of UV- lamp aan. Bij kleinere GGD-en is soms geen geschikte ophoestraimte aanwezig. Laat de cliënt dan buiten het sputum ophoesten. Dit kan uiteraard alleen bij spontaan ophoesten van sputum.
- Zorg dat de ruimte schoon is gemaakt voordat de volgende cliënt binnenkomt.
- Zorg dat het inhaleerapparaat is gedesinfecteerd. Verwijder het disposable materiaal of zorg bij gebruik van non-disposable materiaal dat dit is gesteriliseerd.
- Als de patiënt thuis of op een andere locatie sputum gaat ophoest, geef duidelijke instructies. Ook dan is infectiepreventie belangrijk. Ophoesten kan in een goed te ventileren ruimte of buiten, maar niet in een ruimte waar anderen verblijven.

### Literatuur

- Handboek Tuberculose 2018. Den Haag KNCV Tuberculosefonds; 2018.
- Richtlijn Mycobacteriële Laboratoriumdiagnostiek 2015. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM); 2015

## 5. De behandeling van LTBI en tuberculose

### Inleiding

Hoe voorkomt men dat een LTBI zich ontwikkelt tot tuberculose?

Hoe behandelt men tuberculose?

Deze vragen staan centraal in dit hoofdstuk. We bekijken hoe en met welke medicijnen een LTBI of tuberculose wordt behandeld, welke bijwerkingen de medicijnen hebben en welke maatregelen genomen worden om (multi-)resistentie tegen te gaan.

### 5.1 De preventieve behandeling van LTBI

Zoals in 1.6 is aangegeven kan een LTBI zich ontwikkelen tot tuberculose. De kans hierop kan worden verkleind door een persoon die geïnficeerd is met de tbc-bacterie profylactisch te behandelen met medicijnen. De medicijnen hebben tot doel de bacteriën te doden.

#### *Primaire profylaxe.*

Een primaire profylaxe wordt ingezet als er een grote kans op infectie bestaat of heeft bestaan, maar een infectie (nog) niet is aangetoond. De reactie op de THT of IGRA is nog negatief. Het gaat hierbij vooral om kinderen jonger dan vijf jaar en mensen met een verminderde weerstand, die intensief contact hebben gehad met een besmettelijke tbc-patiënt. De kans dat deze mensen ziek worden en hierbij ernstige complicaties krijgen, is groot.

Als de reactie op de THT bij herhaling (meestal na ongeveer 8 weken) negatief blijft, gaat men er van uit dat de persoon niet geïnficeerd is. De behandeling wordt dan over het algemeen gestaakt.

#### *Profylactische behandeling van een LTBI.*

Een preventieve behandeling wordt ook geadviseerd als iemand recent is geïnficeerd, maar nog geen ziekteverschijnselen heeft. Dat wil zeggen: iemand heeft een positieve



reactie op de THT of de IGRA, maar een actieve tuberculose is, onder andere met behulp van een röntgenfoto, uitgesloten.

De laatste jaren is er een nieuwe (groeiende) groep personen die wordt behandeld voor een LTBI. Het gaat hierbij om mensen die gaan starten met immuunsuppressie. Deze medicatie onderdrukt de afweer waardoor een LTBI zich snel kan ontwikkelen tot actieve en ernstig verlopende tuberculose. Wanneer bij deze personen een LTBI wordt vastgesteld wordt een preventieve behandeling geadviseerd, ook als er geen sprake is van een recente infectie.

Meer informatie over immuunsuppressie:

NVALT Statement “Tuberculose en TNF-  $\alpha$  blokkerende therapie” ,

<https://www.kncvtbc.org/kb/4-6-nvalt-statement-tuberculose-en-tnf-%ce%b1-blokkerende-therapie/>

Bij een profylactische behandeling krijgt iemand een of twee soorten antibiotica, die dagelijks moet worden ingenomen. Deze behandeling bestaat meestal uit 3 maanden isoniazide en rifampicine (3HR). Soms wordt ook 4 maanden rifampicine (4R) of 6 maanden isoniazide (6H) gegeven. Voor personen met een afweerstoornis geldt een ander beleid, deze behandeling is langer (4HR of 9H).

Voor welke behandeling gekozen wordt hangt af van de anamnese van de arts. Soms is de gevoeligheid van de bacterie bij de bron-patiënt bekend, bv. in een contactonderzoek.

De profylaxe is bedoeld om de kans op het ontwikkelen van actieve ziekte te verkleinen. Probleem is wel dat het moeilijk is om de therapie goed vol te houden. Het valt niet mee om, als je je niet ziek voelt, 3 tot 9 maanden lang dagelijks medicatie in te nemen. Dit wordt nog moeilijker als iemand last krijgt van bijwerkingen. Daarom is een goede uitleg over het belang van de behandeling en verpleegkundige begeleiding van de patiënt erg belangrijk.

De verpleegkundige gebruikt voor de inschatting van therapietrouw en in te zetten interventies de Verpleegkundige Anamnese Lijst LTBI (VAL- LTBI):

<https://www.kncvtbc.org/kb/4-6-val-ltbi/>

Meer informatie over de behandeling en begeleiding van een LTBI:

- Handboek Tuberculose 2018, hoofdstuk 6.2 en 6.3:  
<https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>
- Richtlijn Behandeling LTBI: <https://www.kncvtbc.org/kb/4-5-richtlijn-behandeling-ltbi/>

## 5.2 De behandeling van tuberculose

De diagnose tuberculose wordt in ruim 80% van de gevallen gesteld door een specialist uit het ziekenhuis. De overige 20% wordt gediagnostiseerd op de GGD, vooral door het doen van screening van risicogroepen en bron- en contactonderzoek. Zie figuur 5.1.

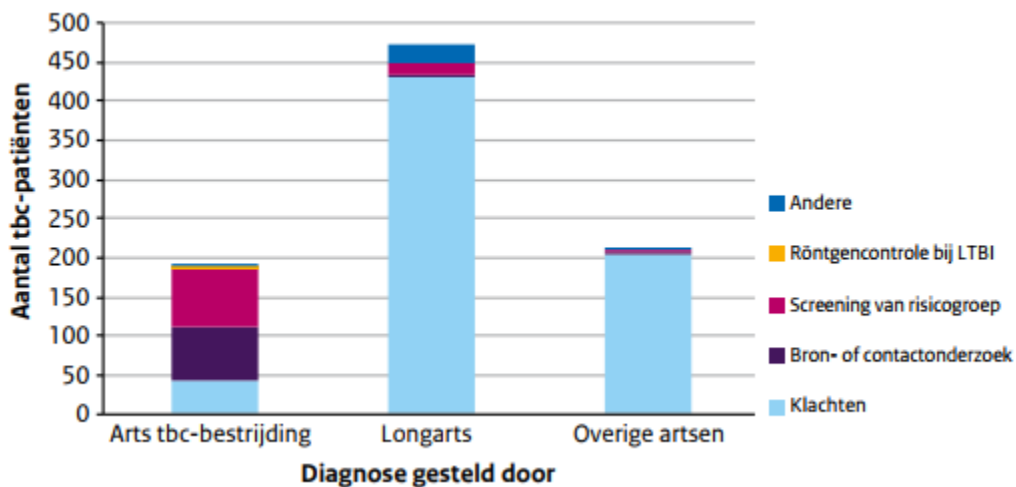


Fig. 5.1.

Bron: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Tuberculose in Nederland 2016 Surveillancerapport inclusief rapportage monitoring van interventies, 2017

Tijdens de behandeling wordt de patiënt regelmatig gecontroleerd door de klinisch werkzame specialist of de arts-tbc-bestrijding. Daarnaast worden alle patiënten begeleid door de sociaal-verpleegkundige tbc-bestrijding van de GGD, dus ook de patiënten die vanuit het ziekenhuis worden behandeld. De verpleegkundige beantwoordt vragen over de ziekte en de behandeling, houdt in de gaten hoe de behandeling verloopt en kan een bemiddelende rol spelen bij eventuele problemen die ontstaan tijdens de behandeling. Het bevorderen van de therapietrouw is een essentieel onderdeel van de begeleiding.

Ook een eventueel contactonderzoek zal door de verpleegkundige worden besproken en opgezet. De verpleegkundige gebruikt de Verpleegkundige Anamnese Lijst (VAL) Tuberculose om goed in kaart te brengen welke interventies bij deze patiënt nodig zijn.

Meer informatie over de begeleiding:

- Handboek Tuberculose 2018, hoofdstuk 5.4:  
<https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>
- VAL Tuberculose en de handleiding <https://www.kncvtbc.org/kb/3-7-val-tuberculose/> en <https://www.kncvtbc.org/kb/3-8-handleiding-val-in-de-tbc-bestrijding/>

De meeste tbc-patiënten worden poliklinisch behandeld. Maar soms is toch opname nodig. In 2016 werd 32% van de patiënten gedurende de behandeling van tuberculose langer dan één week opgenomen in een ziekenhuis. Een deel daarvan wordt opgenomen in één van de twee gespecialiseerde tbc-centra in Nederland, Beatrixoord (in Haren, onderdeel van UMCG) of Dekkerswald (in Groesbeek, onderdeel van RadboudUMC). Reden voor opname kunnen klinisch van aard zijn, maar ook een sociale indicatie komt regelmatig voor.

De behandeling van MDR en XDR wordt vrijwel altijd gestart in één van de twee tbc-centra.

### *De therapie*

De behandeling van de ziekte tuberculose duurt minimaal zes maanden. In de eerste twee maanden (*de intensieve fase*) worden met minimaal vier medicamenten (of drie als zeker is dat de bacterie normaal gevoelig is) de meeste bacteriën gedood. Een klein deel van de bacteriën is echter slapend, inactief. Deze bacteriën zijn veel moeilijker te bestrijden dan de actieve bacteriën. De behandeling duurt daarom nog vier maanden langer waarbij minimaal twee middelen worden gebruikt (*de continuatiefase*).

Als een behandeling niet lang genoeg duurt, wordt de kans op *recidieven* groter, dat wil zeggen een aantal bacteriën overleefd en kan (soms veel) later opnieuw tuberculose veroorzaken.

Bij een ongecompliceerde (long-)tuberculose, waarbij nog onzekerheid bestaat over de gevoeligheid van de tbc- bacterie, ziet het therapieschema er als volgt uit:

- een 2 maanden durende intensieve fase met dagelijks de medicijnen isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) en ethambutol (E).

NB. isoniazide en rifampicine worden meestal in een combinatiepreparaat gegeven, rifinah.

Dit wordt gevolgd door:

- een vier maanden durende continuatiefase met dagelijks isoniazide en rifampicine.

Dit therapieschema wordt aangeduid als 2HRZE/4HR, waarbij de cijfers duiden op het aantal maanden en de letters op de medicijnen.

Bij meer complexe vormen van tuberculose en bij (vermoede) resistentie zal de arts afwijken van dit therapieschema. Er worden meer en/of andere medicijnen voorgeschreven en de behandeling kan langer zijn dan zes maanden.

Bij **MDR-tbc** (multiresistente tuberculose) is de ziekteverwekker ongevoelig voor de twee krachtigste medicijnen tegen tuberculose (isoniazide en rifampicine).

Bij **XDR-tbc** ('extensief-resistente' tuberculose) is de bacterie resistent tegen isoniazide en rifampicine **én** tegen nog tenminste twee van de meest effectieve medicijnen die bij de behandeling van MDR-tbc worden gebruikt ( één van de groep chinolonen én één van de injecteerbare anti-tuberculose-middelen)

Voor de behandeling van mensen met MDR-tbc en zeker ook bij XDR-tbc zijn dure 'tweedelijns' medicijnen vereist. Deze medicijnen zijn minder effectief, kunnen ernstige bijwerkingen hebben met soms blijvende schade en de behandeling duurt ook veel langer (9 -24 maanden).

### 5.3 Tuberculostatica en hun bijwerkingen

In 5.2 zijn de belangrijkste medicijnen die bij de behandeling van tuberculose worden gebruikt genoemd. Hieronder vind je een overzicht van de vier belangrijkste medicijnen en hun bijwerkingen.

**Isoniazide (H)** kan o.a. de volgende bijwerkingen hebben:

- leverfunctiestoornissen. Daarom wordt het gebruik van alcohol gedurende de gehele kuur afgeraden.
- maagdarfstoornissen (misselijkheid en braken)
- overgevoeligheid en huiduitslag (acné)
- concentratiestoornissen
- psychische veranderingen, zoals onrust, vermoeidheid, slapeloosheid; sporadisch komen ernstige psychische klachten voor zoals angst en depressie
- tekort aan *pyridoxine* (vitamine B6). Dit kan voorkomen bij ondervoeding, diabetes en op oudere leeftijd en kan leiden tot tintelingen of een doof gevoel in handen en voeten en krachtsvermindering. Daarom wordt soms pyridoxine aan de behandeling toegevoegd

**Rifampicine (R)** kan o.a. de volgende bijwerkingen hebben:

- leverfunctiestoornissen. Daarom wordt het gebruik van alcohol gedurende de gehele kuur afgeraden
- maagdarfstoornissen (misselijkheid en braken)
- overgevoeligheid en huiduitslag
- een verminderde betrouwbaarheid van de anticonceptiepill
- interactie met andere medicatie. Rifampicine kan leiden tot verminderde werking van antidiabetica en methadon
- oranje-rode kleuring van urine, faeces, en in mindere mate ook zweet- en traanvocht, vooral in het begin van de behandeling. Zachte contactlenzen kunnen hierdoor worden beschadigd.

**Pyrazinamide (Z)** kan o.a. leiden tot:

- leverfunctiestoornissen. Daarom wordt het gebruik van alcohol gedurende de gehele kuur afgeraden
- maagdarfstoornissen (misselijkheid en braken)
- overgevoeligheid en huiduitslag
- gewrichtspijnen, vooral in schouders, knieën en vingergewrichten; aspirine kan hierbij goed helpen

**Ethambutol (E)** kan o.a. leiden tot:

- wazig zien, gestoorde kleurenwaarneming (vooral rood en groen). De oogzenuw kan blijvend beschadigd raken met blindheid tot gevolg. De arts kan van tevoren of bij klachten de patiënt doorverwijzen naar de oogarts voor controle.



Figuur 5.2: tuberculose medicatie

### *Controle tijdens de behandeling*

Om zicht te houden op de effecten en bijwerkingen van de behandeling laat de arts regelmatig onderzoek verrichten.

De meest voorkomende onderzoeken zijn:

- onderzoek naar de effecten van de behandeling: bacteriologisch onderzoek en röntgenonderzoek;

- onderzoek naar de bijwerkingen en interacties met andere medicijnen. Voor en/of tijdens de behandeling worden door middel van bloedonderzoek de lever- en/of nierfuncties gecontroleerd. Bij gebruik van ethambutol kan de patiënt voor controle worden doorverwezen naar de oogarts;
- onderzoek naar therapietrouw. Dit gebeurt door het bepalen van (bloed)spiegels.

Meer informatie over de behandeling van tuberculose:

- Handboek Tuberculose 2018, hoofdstuk 5.3:  
<https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>
- Richtlijn medicamenteuze behandeling van tuberculose, NVALT:  
[https://www.kncvtbc.org/kb/3-4\\_tuberculose-pdf/](https://www.kncvtbc.org/kb/3-4_tuberculose-pdf/)
- Leidraad Preventie, diagnostiek, behandeling en zorg Rifampicine resistente tuberculose , <https://www.kncvtbc.org/kb/3-5-leidraad-preventie-diagnostiek-behandeling-en-zorg-multiresistente-tuberculose/>

#### 5.4 Multiresistentie en direct geobserveerde therapie (DOT)

Met de huidige medicijnen is de ziekte tuberculose over het algemeen goed te genezen. Maar ook hier geldt dat het voor een patiënt moeilijk kan zijn om de kuur goed af te maken, zeker als na een paar weken de klachten weg zijn. De benodigde motivatie en discipline zijn soms moeilijk op te brengen door bijkomende problematiek, zoals bv. verslaving, zorgen om verblijf in Nederland, enz. Het is echter belangrijk dat de kuur goed wordt gevolgd en afgerond. De begeleiding door de sociaal-verpleegkundige is hier ook met name op gericht.

Voor een juiste inname van de medicatie zijn er een aantal aandachtspunten:

- De eerste aflevering van de medicijnen door de apotheek kan het beste samenvallen met het eerste huisbezoek van de sociaal-verpleegkundige aan de patiënt. De verpleegkundige kan controleren of de juiste medicijnen in de juiste dosering zijn afgeleverd.
- De verpleegkundige zal de patiënt voorlichten over risico's van therapieontrouw



en samen met de patiënt zoeken naar het voor hem beste tijdstip voor inname van de medicijnen. Vaak maakt men hierbij gebruik van een weekdoos of van baxters (zakjes per inname moment, gevuld door de apotheek), waardoor het overzicht over in te nemen/genomen medicatie duidelijk is.

- De verpleegkundige zal samen met de patiënt de belemmeringen voor therapietrouw bespreken en proberen op te heffen.

Gevolgen van een niet goed voltooide behandeling kunnen zijn:

- een recidief; een aantal bacteriën overleeft en veroorzaakt (veel) later opnieuw tuberculose.
- (multi-) resistentie; door onzorgvuldige inname kan resistentie ontstaan, met als gevolg een veel moeilijker te behandelen tuberculose.

### *Direct geobserveerde therapie (DOT)*

Bij sommige patiënten zal men, ondanks een goede voorlichting, twijfelen aan de therapietrouw. Men kan dan overgaan tot direct geobserveerde therapie (DOT) waarbij de patiënt de medicijnen onder toezicht inneemt. De sociaal-verpleegkundige kan hiervoor de patiënt dagelijks naar het spreekuur op de GGD laten komen. Vaak is dit niet haalbaar en wordt er een andere instantie benaderd voor hulp bij DOT, bv de thuiszorg. Ook technische hulpmiddelen zoals bijvoorbeeld skype worden gebruikt om toezicht te houden op de therapietrouw.

Voor meer informatie:

- Handleiding voor de interventie DOT; <https://www.kncvtbc.org/kb/3-10-handleiding-voor-de-interventie-dot/>

### **Literatuur**

- Handboek Tuberculose 2018. Den Haag KNCV Tuberculosefonds; 2018.
- CPT Richtlijn Behandeling Latente Tuberculose Infectie. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2015.
- VAL-LTBI. V&VN vakgroep tuberculose; 2015

- NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2014.
- Handleiding VAL in de tbc-bestrijding. V&VN vakgroep tuberculose; 2013.
- VAL-Tuberculose. V&VN vakgroep tuberculose; 2013.
- Handleiding voor de interventie DOT, V&VN vakgroep tuberculose; 2006.
- NVALT-Statement “Tuberculose en TNF- $\alpha$  blokkerende therapie” . Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2014.
- RIVM, Tuberculose in Nederland 2016, surveillancerapport incl. Rapportage monitoring van interventies, 2017.

## 6. Preventie van LTBI en tuberculose

### Inleiding

De belangrijkste taak van de afdeling tbc-bestrijding van de GGD is de bevolking te beschermen tegen tuberculose, deze wettelijke taak is vastgelegd in de Wet Publieke Gezondheid (Wpg).

Het doel is te voorkomen dat mensen geïnfecteerd raken met tuberculose en te zorgen dat mensen die geïnfecteerd zijn, zoveel mogelijk voor ziekte worden behoed. En dat mensen die reeds ziek zijn, zo goed mogelijk worden behandeld en er zo nodig contactonderzoek wordt uitgevoerd.

De tbc-bestrijding is er dus vooral op gericht de transmissieketen (infectie => ziekte => infectie) te doorbreken. In dit kader onderneemt de afdeling tbc-bestrijding verschillende activiteiten:

- Bron- en contactonderzoek
- Screening van risicogroepen
- Behandeling en begeleiding van mensen met LTBI en actieve tuberculose
- BCG-vaccinatie

Naast deze activiteiten wordt in dit hoofdstuk ook aandacht besteed aan infectiepreventie; welke maatregelen zijn nodig om jezelf en je directe werkomgeving te beschermen.

### 6.1 Passieve en actieve opsporing

Het is belangrijk bij tuberculose dat besmettelijke patiënten zo snel mogelijk worden gevonden. Om hiermee te zorgen voor een adequate behandeling en om het aantal infecties door deze besmettingsbron tot een minimum te beperken.

Patiënten kunnen op twee manieren worden gevonden, door passieve en actieve opsporing.

Bij *passieve opsporing* ligt het initiatief bij de patiënt. Deze wendt zich, omdat hij ongerust is of klachten heeft, tot de huisarts, de GGD of de specialist in het ziekenhuis. Hierbij is het dus belangrijk dat patiënten niet te lang wachten, maar ook dat de arts

attent is op de mogelijkheid van tuberculose en dat hij/zij de patiënt adequaat doorverwijst.

De GGD heeft hierbij een ondersteunende taak ten opzichte van zowel het algemeen publiek als professionals in de gezondheidszorg. Het is belangrijk, ook in een land als Nederland waar tuberculose steeds minder voorkomt, dat men blijft denken aan tuberculose. De GGD heeft hierin een voorlichtende taak. Maar daarnaast biedt de GGD ook een laagdrempelige voorziening voor onderzoek en behandeling van personen die na verwijzing door de huisarts/ specialist of op eigen initiatief naar de GGD komen.

Bij *actieve opsporing* gaat het initiatief uit van de afdeling tbc-bestrijding en niet van een cliënt of patiënt. Het gaat hierbij om een gerichte opsporing van personen met LTBI of actieve tuberculose. Hieronder vallen bronopsporingsonderzoek, contactonderzoek en screening van risico- en contactgroepen. In de volgende paragrafen worden deze drie vormen van opsporing nader bekeken.

## 6.2 Bronopsporingsonderzoek

In sommige gevallen wordt er rondom een persoon met een LTBI of tuberculose een bronopsporingsonderzoek gestart.

Men zoekt via de contacten van de persoon naar de besmettelijke tuberculosepatiënt die de infectie/ziekte heeft veroorzaakt; men zoekt naar *de bron*. Doel hiervan is de besmettelijke patiënt te behandelen en daarmee verdere transmissie te voorkomen.

In de richtlijn bron- en contactonderzoek is opgenomen dat bronopsporingsonderzoek rond een persoon met tuberculose of latente tbc-infectie dient te worden uitgevoerd indien:

- de indexpatiënt met hoge waarschijnlijkheid recent geïnfecteerd is; én
- de mogelijke bronpatiënt onbekend is; én
- met hoge waarschijnlijkheid in Nederland traceerbaar is.

Om te bepalen wie wel en wie niet moeten worden onderzocht, stelt de sociaal-verpleegkundige samen met de indexpatiënt een lijst met namen op van contacten. In

eerste instantie worden vaak personen uit de directe omgeving van de patiënt onderzocht (1<sup>e</sup> ring). Als het nodig is wordt het onderzoek uitgebreid. Soms levert dit een spoor op waardoor de bron wordt gevonden.

Bij personen die in aanmerking komen voor onderzoek in het kader van bronopsporing is het advies om een THT/IGRA te zetten én een thoraxfoto te maken. In principe ben je op zoek naar een bron, dus vandaar de thoraxfoto, maar als dit wordt gecombineerd met THT/IGRA kan het helpen om personen op te sporen die door dezelfde (onbekende) bron zijn geïnfecteerd. Hiermee kan dan richting worden gegeven aan het verdere onderzoek.

### 6.3 Contactonderzoek

Als bij iemand een besmettelijke vorm van longtuberculose is vastgesteld, is het belangrijk om na te gaan wie door deze patiënt mogelijk zijn geïnfecteerd. Over het algemeen worden alleen patiënten met longtuberculose als potentieel infectieus beschouwd. Patiënten met extrapulmonale tuberculose kunnen alleen transmissie veroorzaken in situaties waarbij aerosolen met tbc-bacteriën ontstaan (zie 1.8).

Het doel van het contactonderzoek is:

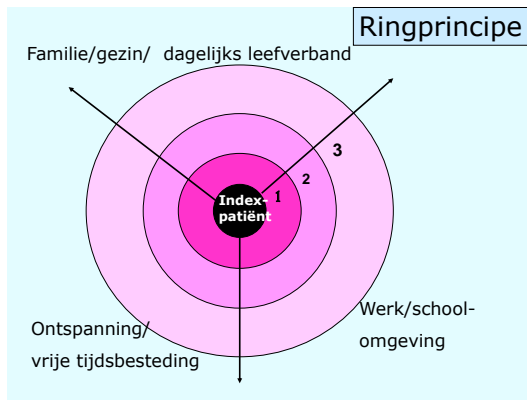
- 1) vroege opsporing en adequate behandeling van personen met tuberculose onder de contacten van patiënten met actieve tuberculose
- 2) het voorkómen van nieuwe gevallen van tuberculose door opsporen en preventieve behandeling van personen die recent geïnfecteerd zijn met *M. tuberculosis*.

De transmissieketen van *M. tuberculosis* wordt op deze manier onderbroken. Het bron- en contactonderzoek dient op deze manier zowel een individueel als een collectief belang.

Bij het contactonderzoek stelt de sociaal-verpleegkundige samen met de patiënt een lijst op met namen van contacten. Hierbij wordt het ringprincipe aangehouden. Dit betekent dat eerst de naaste omgeving van de patiënt, het gezin en anderen waarmee de patiënt

nauw contact heeft (gehad), wordt onderzocht. Speciale aandacht is er hierbij voor mensen met een verminderde weerstand.

Als in de eerste ring meer infecties gevonden worden dan men normaal gesproken zou verwachten, dan worden de volgende 'ringen' onderzocht, personen waarmee de patiënt een iets minder intensief contact heeft gehad.



Figuur 6.1: ringprincipe

Of er een indicatie is voor contactonderzoek en wie voor onderzoek in aanmerking komen wordt besproken door de sociaal-verpleegkundige en de tbc-arts van de GGD.

Hierbij zijn de volgende zaken van belang:

- de mate van besmettelijkheid;
- het aantal contacten van de patiënt;
- de intensiteit van de contacten;
- de omgeving, waarin de patiënt zich bevond (bijvoorbeeld een goed geventileerd kantoor of een kleine, donkere ruimte);
- het hoestgedrag;
- de periode dat de patiënt al besmettelijk is;
- contacten met een verminderde weerstand.

De omvang van een contactonderzoek en de wijze waarop het verloopt, zal per situatie verschillen, hierbij is een goede communicatie tussen alle betrokken disciplines op de tbc-afdeling van groot belang.

De resultaten van DNA fingerprint, onderzoek van het cluster van personen met dezelfde bacteriestam en de gevonden ziektegevallen in het bron- en contactonderzoek kan onvermoede epidemiologische relaties aan het licht brengen. Soms kan op basis hiervan het contactonderzoek alsnog worden uitgebreid.

Zie voor meer informatie over het bron- en contactonderzoek en de uitvoering:

- Richtlijn tuberculose bron- en contactonderzoek, 2013,  
<https://www.kncvtbc.org/kb/7-1-richtlijn-tuberculose-bron-en-contactonderzoek/>
- Handboek Tuberculose 2018, hoofdstuk 9,  
<https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>

#### **6.4 Screening van risicogroepen en contactgroepen**

Een belangrijk deel van het werk van de afdeling tbc-bestrijding bestaat uit de zogenaamde actieve opsporing. Het doel hiervan is vroegtijdig opsporing van LTBI of actieve tuberculose, zodat een tijdige behandeling gestart wordt en verdere verspreiding van tuberculose kan worden tegengegaan. De screening van risicogroepen en contactgroepen is een belangrijk onderdeel van de actieve opsporing.

##### *Risicogroepen*

Welke risicogroepen kent men in Nederland?

Om dit vast te kunnen stellen moet men eerst definiëren wat een risicogroep is. In Nederland hanteren we de volgende definitie: “een groep personen met een eenduidig gemeenschappelijk kenmerk of risicofactor (epidemiologisch, sociaal of biologisch), gecombineerd met een verhoogd risico op tuberculose indien geïnfecteerd of een incidentie of prevalentie van meer dan 50 tbc-gevallen per 100.000 personen” .

Er kunnen zowel landelijke als regionale risicogroepen worden onderscheiden.

Voor het vaststellen van de landelijke risicogroepen maakt men gebruik van de surveillance-gegevens van Osiris-NTR.



Om op regionaal niveau te kunnen bepalen welke risicogroepen er zijn, is het belangrijk dat de GGD de tuberculose-incidentie in de eigen regio in kaart brengt, onderzoekt en bewaakt.

Landelijk worden de volgende risicogroepen onderscheiden:

- Asielzoekers en immigranten afkomstig uit landen met een geschatte incidentie van tuberculose van meer dan 50 per 100.000 inwoners. Personen afkomstig uit EU landen zijn uitgezonderd van de verplichte screening. Het gaat om personen die voornemens zijn om > 3 maanden in Nederland te verblijven.
- Gedetineerden met bepaalde risicofactoren.

Voor meer informatie over het beleid bij gedetineerden:

- Richtlijn tuberculose en detentie, <https://www.kncvtbc.org/kb/6-5-tuberculose-in-detentie-richtlijn-opsporing-behandeling-en-preventie-van-tuberculose-voor-justitiele-inrichtingen/>
  - Immuungecompromitteerden, met name hiv-geïnfekteerden en personen die TNF- $\alpha$  blokkerende geneesmiddelen gaan gebruiken of een orgaantransplantatie ondergaan.
  - Reizigers.
- Reizigers naar tbc-endemische gebieden lopen het risico om geïnfecteerd te raken tijdens de reis. Zij dienen daarom goed geïnformeerd te worden over het infectierisico. Soms zijn specifieke maatregelen nodig, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen reizigers met een gezonde weerstand of reizigers die door verminderde weerstand na infectie een grotere kans lopen om actieve tuberculose te ontwikkelen.

Maatregelen zijn voorlichting, controle op LTBI voor en/of na de reis of een BCG vaccinatie voorafgaand aan de reis.

Voor meer informatie over reizen en tuberculose en de verschillende interventies:

- Richtlijn reizigers naar tbc-endemische gebieden, <https://www.kncvtbc.org/kb/6-9-richtlijn-reizigers-naar-tbc-endemische-gebieden/>
- Handboek Tuberculose 2018, hoofdstuk 8.3,

<https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>

- [www.tbc-online.nl](http://www.tbc-online.nl)

Regionaal kunnen een risicogroep vormen:

- Alcohol- en drugsverslaafden;
- Dak- en thuislozen.

Ook personen die zonder verblijfspapieren in Nederland verblijven (illegalen), hebben vaak een verhoogd risico op tuberculose door het land van herkomst, hun leefomstandigheden en de slechtere toegang tot de gezondheidszorg. Zij zijn echter moeilijk als groep te benaderen. Laagdrempelige toegang tot de zorg bij bv. de GGD is voor deze groep erg belangrijk.

Bij de screening van risicogroepen wordt gebruik gemaakt van de THT, IGRA of röntgenfoto. De gehanteerde diagnostische methode en het tijdstip van screening verschillen per risicogroep.

Voor algemene informatie over de verschillende risicogroepen, de frequentie en de soort onderzoeken:

- TBC risicogroepenbeleid, september 2013, [https://www.kncvtbc.org/kb/6-1\\_risicogroepenbeleid-pdf/](https://www.kncvtbc.org/kb/6-1_risicogroepenbeleid-pdf/)
- Handboek Tuberculose 2018, hoofdstuk 8.1, <https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>

### *Contactgroepen*

Contactgroepen zijn groepen medewerkers die beroepsmatig, tijdens stage of door vrijwilligerswerk in direct contact komen met tbc-patiënten of met personen uit bewezen risicogroepen en daardoor een reële kans lopen om te worden geïnfecteerd met *M. tuberculosis*.

Voor contactgroepen is regulier contactonderzoek het uitgangspunt van het beleid. Alleen wanneer deelname daaraan niet mogelijk is omdat de bron niet te achterhalen is

of als contactonderzoek meer dan twee keer per jaar zou moeten worden uitgevoerd heeft periodieke screening de voorkeur.

Hiervoor deelt men de instellingen op in hoog- en laagrisico. Ook binnen ziekenhuizen kan men hoog of laag risicoafdelingen onderscheiden.

Voor meer informatie over het screeningsbeleid van de verschillende contactgroepen:

- Tuberculose screeningsbeleid ziekenhuismedewerkers, <https://www.kncvtbc.org/kb/6-7-tuberculosescreeningsbeleid-ziekenhuismedewerkers/>
- Tuberculose screeningsbeleid contactgroepen (anders dan ziekenhuismedewerkers), <https://www.kncvtbc.org/kb/6-8-tuberculosescreeningsbeleid-contactgroepenanders-dan-ziekenhuismedewerkers/>
- Handboek Tuberculose 2018, hoofdstuk 8.2, <https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>

## 6.5 BCG-vaccinatie

Een klassieke methode om een bevolking te beschermen tegen de gevaren van een besmettelijke ziekte is vaccinatie. Ook tegen tuberculose bestaat een vaccin, Bacille Calmette Guérin (BCG), genoemd naar de ontdekkers. Het vaccin is gemaakt van verzwakte levende tuberkelbacteriën. Deze zorgen ervoor dat het lichaam afweerstoffen maakt tegen de tuberculose bacterie. Zes tot acht weken na vaccinatie is de afweer opgebouwd.

De BCG-vaccinatie geeft geen volledige bescherming tegen tuberculose. De vaccinatie voorkomt met name de mogelijk ernstige gevolgen van tuberculose, zoals meningitis (hersenvliesontsteking) en miliair tuberculose (massale verspreiding van tbc-bacteriën door het gehele lichaam). Dit is vooral bij jonge kinderen van groot belang.

De vaccinatie wordt in Nederland gegeven aan:

- Kinderen jonger dan 12 jaar waarvan een van de ouders afkomstig is uit een land met een tuberculose incidentie van meer dan 50 per 100.000 inwoners. Dit in verband met te verwachten regelmatig bezoek aan het land van herkomst van de

ouder(s) én een verhoogde kans op infectie binnen de eigen etnische groep in Nederland.

- Kinderen jonger dan 12 jaar afkomstig uit landen met een hoge tbc-incidentie (meer dan 50 per 100.000 inwoners) die met hun ouders als immigrant of asielzoeker naar Nederland komen (en nog niet in het land van herkomst zijn gevaccineerd).
- Reizigers naar landen met een hoge tuberculose-incidentie (meer dan 50 per 100.000 inwoners). Het advies is afhankelijk van de reisduur, de leeftijd en de gezondheidstoestand van de reiziger en het risico dat de reiziger loopt. Voor meer informatie: zie de richtlijn Reizigers naar tuberculose-endemische gebieden, <https://www.kncvtbc.org/kb/6-9-richtlijn-reizigers-naar-tbc-endemische-gebieden/>

Zie voor meer informatie over de BCG vaccinatie hoofdstuk 7.

## 6.6 Infectiepreventie op de afdeling

Op de afdeling tbc-bestrijding komen mensen die mogelijk verdacht worden van tuberculose. Daarom is het belangrijk om maatregelen te treffen zodat voorkomen wordt dat er transmissie optreedt naar medebezoekers en medewerkers.

In deze paragraaf bekijken we welke maatregelen hiervoor getroffen kunnen worden.

### *Hoesthygiëne*

Een goede hoesthygiëne is belangrijk. Overdracht kan optreden als een patiënt met besmettelijke (open) longtuberculose hoest of niest. Als de persoon echter hoest of niest met een papieren zakdoek voor zijn mond en daarbij zijn hoofd afwendt, of in de elleboogplooi, is het infectiegevaar voor anderen gering. Het is daarom belangrijk dat in de wachtkamer duidelijke voorlichting over hoesthygiëne is opgehangen. Ook is het goed om een doos met tissues voor hoestende cliënten en patiënten klaar te hebben staan en een (gesloten) afvalcontainer.

Houd er rekening mee dat iedere cliënt op de afdeling tbc-bestrijding in principe verdacht is voor actieve en besmettelijke tuberculose.



Figuur 6.2: hoesthygiëne  
Bron: KNCV Tuberculosefonds

### *Contact tussen een (mogelijk) besmettelijke patiënt en andere cliënten*

Als een patiënt een (mogelijk) besmettelijke tuberculose heeft moet het contact met andere cliënten van de GGD zoveel mogelijk worden voorkomen. Dit betekent onder andere dat:

- de patiënt bij voorkeur niet in een volle wachtkamer plaatsneemt. Een oplossing kan zijn om hem plaats te laten nemen in een andere kamer, voorzien van een waarschuwing om inloop door anderen tegen te gaan. Ook kan er voor worden gekozen om iemand aan het eind van de dag of aan het eind van het spreekuur te laten komen.
- bezoek aan de GGD tijdens de besmettelijke fase zoveel mogelijk beperkt moet worden.
- als de conditie dit toelaat en de patiënt samen met anderen moet wachten, de patiënt een effectief mondneusmasker wordt aangedaan

Ook voor een cliënt die tijdens het onderzoek verdacht wordt van een actieve tuberculose geldt dat deze niet terugkeert naar de wachtkamer. Laat hem/haar in een daarvoor geschikte ruimte apart wachten. Het verdient aanbeveling om deze cliënt met voorrang te behandelen.

### *Contact tussen mtm'er en een besmettelijke patiënt.*

Tijdens je werk kun je in aanraking komen met besmettelijke tbc-patiënten. Om te voorkomen dat je zelf geïnfecteerd raakt, is belangrijk dat je de volgende maatregelen neemt:

- Voorkom dat de patiënt je aanhoest. Leer de patiënt zijn hoofd af te wenden bij het onderzoek of te hoesten in de elleboogplooï. Wend zelf je hoofd af als de patiënt hoest en houd waar mogelijk afstand van de patiënt.
- Probeer zoveel mogelijk door je neus adem te halen. De trilhaartjes in de luchtwegen duwen namelijk een groot deel van de bacteriën weer naar buiten.
- Als je samen met een besmettelijke tuberculosepatiënt in één ruimte verblijft, draag dan een geschikt mondneusmasker (FFP2).

### *Mondneusmaskers*

Een masker dat effectief is bij de preventie van tuberculose dient te voldoen aan de volgende eisen:

- Goed afsluiten van mond en neus
- Een filterefficiency van tenminste 95% voor deeltjes > 1 µm
- Een lekkage van niet meer dan 10%

Het masker dient te voldoen aan de Europese richtlijn EN149-2001 en is van het type FFP2. Bij gebruik door een patiënt met besmettelijke tuberculose, mag het masker niet voorzien zijn van een uitademingsventiel.

Als je bovenstaande maatregelen neemt, is de kans dat je tijdens je werk geïnfecteerd raakt met tuberculose vrij klein.

Voor meer informatie over infectiepreventie:

- Handboek Tuberculose 2018, hoofdstuk 11,  
<https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>

### **Literatuur**

- Handboek Tuberculose 2018. Den Haag KNCV Tuberculosefonds; 2018.

- CPT-richtlijn Tuberculoserisicogroepenbeleid. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2013.
- Tuberculose screeningsbeleid ziekenhuismedewerkers, Den Haag: KNCV Tuberculosefonds; 2013.
- CPT-richtlijn Tuberculose screeningsbeleid contactgroepen (anders dan ziekenhuismedewerkers). Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2014.
- CPT-richtlijn Reizigers naar tuberculose endemische gebieden. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2012.



## 7. BCG-vaccinatie

### Inleiding

Zoals in hoofdstuk 5 al genoemd is er een vaccin beschikbaar dat beschermd tegen (met name) de eerste (ernstige) gevolgen van tuberculose. Deze BCG-vaccinatie wordt in Nederland alleen geadviseerd aan kinderen van ouders die afkomstig zijn uit een land met tbc-incidentie > 50 : 100.000 inwoners en aan sommige groepen reizigers.

In dit hoofdstuk krijg je uitgebreidere informatie over wat BCG is en hoe je een BCG-vaccinatie uitvoert.

### 7.1 Immuniteit door vaccinatie

Een infectie door een bacterie of een virus veroorzaakt in het lichaam een afweerreactie waarbij de lymfocyten betrokken zijn (zie 1.6 en 1.7). Deze lymfocyten zorgen voor de aanmaak van afweerstoffen en afweercellen.

Bij tuberculose verloopt het opbouwen van afweer via de afweercellen. Dit is een traag proces dat vier tot acht weken duurt. Men spreekt ook wel van een 'vertraagde immuniteit'. Wanneer het lichaam er niet in slaagt de immuniteit tijdig op te bouwen, kan het zijn dat de bacteriën zich gaan vermeerderen en er ziekte optreedt. Vaccinatie zorgt er voor dat er al immuniteit is opgebouwd en het lichaam de bacterie direct herkent.

Bij vaccinatie wordt met verzwakte of gedode bacteriën een reactie veroorzaakt die afweer opwekt. De BCG-vaccinatie is gebaseerd op een infectie met een levend verzwakte tbc-bacterie, de *Mycobacterium bovis* BCG (*Bacille Calmette-Guérin*).

### 7.2 Geschiedenis van de BCG-vaccinatie

Tegen tuberculose is al in 1920 een vaccin ontwikkeld. De Franse artsen Calmette en Guérin kweekten de verwekker van de rundertuberculose (*M. bovis*) en konden daar een verzwakte bacteriestam van maken. Het vaccin dat hiermee werd ontwikkeld is naar beide artsen vernoemd: *Bacille Calmette Guérin* (BCG).

In het begin werd dit vaccin aarzelend toegepast, maar na enkele jaren werd het in vrijwel alle landen (behalve Nederland) gebruikt. In 1926 echter vond in een Duits

ziekenhuis in Lubeck een ramp plaats; er werden 243 kinderen ingeënt met tbc-bacteriën in plaats van met BCG, waarna er 76 kinderen aan tuberculose overleden. Deze 'Ramp van Lubeck' zorgde ervoor dat lange tijd daarna geen BCG-vaccinaties werden gegeven. In 1950 werd in Nederland geadviseerd om kinderen toch maar met BCG te vaccineren en deze vaccinatie oraal, dus via de mond, te laten plaatsvinden. Op het consultatiebureau te Hilversum werden echter in korte tijd een aantal middenoorontstekingen waargenomen, die via de keelholte waren opgetreden en werden veroorzaakt door de BCG. Massale BCG-vaccinatie werd daarna in Nederland afgeraden.

In Nederland wordt de BCG vaccinatie alleen gegeven aan risicogroepen. Hier komen we in 7.5 op terug.

In 2011 bracht de Gezondheidsraad advies uit voor continuering van het beleid voor BCG vaccinatie. De raad adviseerde ook om vanuit administratief oogpunt de BCG-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma op te nemen om een zo volledig mogelijke dekking te bereiken en de vaccinatiegraad goed in kaart te brengen. Dit is op dit moment nog niet gerealiseerd.

### **7.3 De werkzaamheid van de BCG-vaccinatie**

Wetenschappers discussiëren al jaren over het beschermend effect van BCG.

Bij pasgeborenen en kinderen is de effectiviteit om tuberculose te voorkomen meer dan 50%. Algemeen wordt aangenomen dat de werkingsduur na 15-20 jaar verdwenen is.

Bij nieuw onderzoek lijkt het dat de BCG vaccinatie ook kan beschermen tegen het krijgen van een LTBI.

### **7.4 Hoe werkt de BCG-vaccinatie?**

Na een infectie door de tbc-bacterie duurt het een aantal weken voordat het afweersysteem van het lichaam op gang komt. In deze tijd kunnen de bacteriën zich vermenigvuldigen en zich via de bloedstroom verspreiden door het lichaam. Bij deze eerste of 'primo'-infectie kunnen ernstige complicaties optreden, zoals miliair tuberculose

(een massale verspreiding van de bacteriën door het hele lichaam) of meningitis (hersenvliesontsteking).

### **7.5 Wat gebeurt er wanneer iemand met BCG is gevaccineerd?**

De vaccinatie kan uiteraard niet verhinderen dat de persoon de tbc-bacterie inademt. Wel kunnen de eerder genoemde complicaties van een eerste infectie worden voorkomen. Wanneer iemand met BCG is gevaccineerd is er immuniteit opgewekt. Hierdoor duurt het bij een BCG-gevaccineerde na infectie veel korter voordat de lymfocyten gewaarschuwd zijn en de afweer op gang komt. In deze korte tijd kunnen de bacteriën zich niet uitgebreid vermeerderen. Massale verspreiding blijft uit, zodat de complicaties van een primo-tuberculose meestal niet optreden. Een aantal bacteriën kan echter in de macrofaag aanwezig blijven waardoor jaren later alsnog tuberculose kan ontstaan. Vaccinatie met BCG verlaagt met name de kans op het ontwikkelen van hersenvliesontsteking en andere complicaties van primo-tuberculose.

### **7.6 Wanneer en bij wie moet de BCG-vaccinatie worden overwogen?**

Uit de vorige paragraaf blijkt dat niet de ziekte tuberculose, maar wel de ernstige complicaties van een recente infectie kunnen worden voorkomen. Het ligt dus voor de hand alleen die mensen met BCG te vaccineren, die een verhoogd risico op infectie (en/of complicaties) lopen én bij wie de mogelijkheden, om door vroegtijdige opsporing deze infectie te ontdekken, beperkt zijn. In Nederland wordt daarom de vaccinatie alleen aangeboden aan risicogroepen:

- Kinderen jonger dan 12 jaar van wie ten minste één van de ouders afkomstig is uit een land met een hoge tbc-incidentie (meer dan 50 per 100.000 inwoners). Dit in verband met te verwachten regelmatig bezoek aan het land van herkomst van de ouder(s) en een verhoogde transmissiekans binnen de eigen etnische groep in Nederland.
- Kinderen jonger dan 12 jaar afkomstig uit landen met een hoge tbc-incidentie (meer dan 50 per 100.000 inwoners) die met hun ouders als immigrant of asielzoeker naar Nederland komen en er geen bewijs is voor eerdere BCG-vaccinatie.

Kinderen van immigranten of asielzoekers die met hun ouders meekomen worden tijdens de (verplichte) tbc-screening onderzocht op aanwijzingen van BCG-vaccinatie in het verleden (vaccinatiebewijs, BCG litteken). Indien deze niet aanwezig zijn, vindt vaccinatie plaats na uitsluiting van een tbc-infectie met behulp van een THT en zo nodig uitsluiten van een hiv-infectie met behulp van een hiv-test.

Voor meer informatie:

- Protocol tbc-screening, -behandeling en BCG vaccinatie bij asielzoekers, [https://www.kncvtbc.org/uploaded/2015/10/6.4\\_risicogroepenbeleid.pdf](https://www.kncvtbc.org/uploaded/2015/10/6.4_risicogroepenbeleid.pdf)
- Richtlijn vaccinatie met BCG tegen tuberculose, <https://www.kncvtbc.org/kb/5-1-richtlijn-vaccinatie-met-bacillus-calmette-guerin-bcg-tegen-tuberculose/>
- Reizigers naar landen met een hoge tuberculose-incidentie (meer dan 50 per 100.000 inwoners) die daar een verhoogd risico hebben op blootstelling aan tuberculose. Het risico op expositie hangt af van de reisduur en het doel van de reis.

Voor meer informatie:

- Richtlijn reizigers naar tbc-endemische gebieden, <https://www.kncvtbc.org/kb/6-9-richtlijn-reizigers-naar-tbc-endemische-gebieden/>
- <http://www.tbc-online.nl/bcg/index.php>
- Landenlijst reizigersadvies, BCG-vaccinatie en vervolgscreening: <https://www.kncvtbc.org/kb/6-10-landenlijst-reizigersadvies-bcg-vaccinatie-en-vervolgscreening/>

### *Oproepen van kinderen*

De adressen voor het oproepen van kinderen voor BCG-vaccinatie worden verkregen uit het BRP (Basis Registratie Personen). Het oproepen van de kinderen verloopt bij iedere GGD anders. Het gaat dan ook te ver om de verschillende oproepsystemen te beschrijven. Belangrijk is dat er bij de oproep een folder over BCG-vaccinatie in de eigen

taal/ Engels wordt meegestuurd, <https://www.kncvtbc.org/uploaded/2006/09/BCG-A-05-2017.pdf> Ouders zijn op deze manier beter voorbereid op de vaccinatie.

Benadruk daarnaast in deze oproep dat mogelijk eerst een tuberculinehuidtest wordt gezet, waardoor ouders binnen twee tot drie dagen twee keer naar de GGD moeten komen.

### **7.7 Wanneer wordt BCG niet gezet.**

Contra-indicaties voor het zetten van de BCG:

- Personen met een verminderde cellulaire immuniteit, zoals hiv-geïnficeerden of patiënten die behandeld worden met hoge dosis corticosteroiden of immuunsuppressieve therapie.

Voor meer informatie:

- Richtlijn vaccinatie met BCG tegen tuberculose, <https://www.kncvtbc.org/kb/5-1-richtlijn-vaccinatie-met-bacillus-calmette-guerin-bcg-tegen-tuberculose/>
- Mensen met een positieve THT, positieve IGRA of met tuberculose in het verleden. Daarom wordt indien nodig voorafgaand aan BCG een THT gezet om na te gaan of het lichaam zelf al immuniteit heeft opgebouwd. Als er een positieve THT en/of IGRA wordt vastgesteld, dan wordt de BCG niet gegeven. Uiteraard volgt er nader onderzoek i.v.m. de positieve THT.  
Bij kinderen jonger dan één jaar is een THT voor de BCG-vaccinatie niet nodig, behalve wanneer de baby in een land is geweest met een tbc-incidentie > 50 : 100.000 of betrokken is geweest bij een contactonderzoek.
- Koorts is een reden om BCG-vaccinatie uit te stellen.
- Zwangerschap is een relatieve contra-indicatie. Er zijn geen nadelige effecten voor de foetus beschreven, maar vaccinatie wordt bij voorkeur niet gegeven tijdens de zwangerschap.

Wordt in bovenstaande situaties wel met BCG gevaccineerd, dan zijn de risico's zeer verschillend, variërend van het fenomeen van Koch (zie 7.9) tot zeer ernstige complicaties bij een aidspatiënt.

In sommige publicaties wordt aangegeven dat BCG niet gelijktijdig met andere vaccinaties met levend vaccin (zoals BMR of gele koorts) kan worden gegeven. Landelijk is in de CPT echter afgesproken dat dit wel is toegestaan.

Voor meer informatie:

- Richtlijn vaccinatie met BCG tegen tuberculose,  
<https://www.kncvtbc.org/kb/5-1-richtlijn-vaccinatie-met-bacillus-calmette-guerin-bcg-tegen-tuberculose/>

### **7.8 Hoe wordt de BCG-vaccinatie uitgevoerd?**

De vaccinatie wordt in Nederland standaard uitgevoerd op de linker bovenarm bij de aanhechting van de musculus deltoideus.

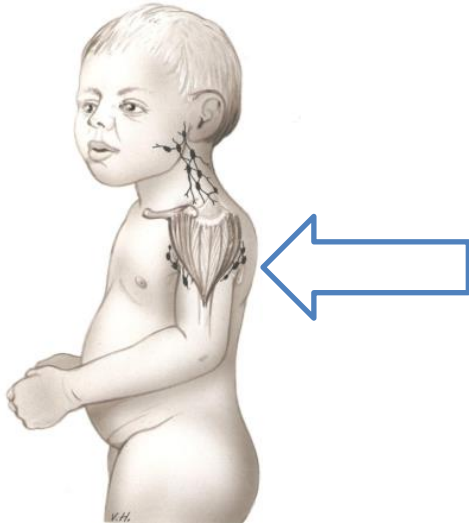
In sommige landen wordt de vaccinatie op andere plaatsen gezet. Het litteken kan gevonden worden op de linker bovenarm, de linker-/rechteronderarm (Marokko), het linkerdijbeen (Suriname) en soms op de rug bij het schouderblad.

De injectie geschiedt intracutaan (dus in de huid en niet eronder) en langzaam, in tien seconden!

Ga bij de vaccinatie zorgvuldig te werk. Bedenk dat de BCG een levende, weliswaar verzwakte, bacteriestam is van de rundertuberkelbacterie!

Voor meer informatie:

- Richtlijn vaccinatie met BCG tegen tuberculose,  
<https://www.kncvtbc.org/kb/5-1-richtlijn-vaccinatie-met-bacillus-calmette-guerin-bcg-tegen-tuberculose/>



*Figuur 7.1: injectieplaats*

*Bron: KNCV Tuberculosefonds, Wijzer in de tuberculosebestrijding, 1999, tekeningen A. v. Horssen (Laren).*

### **7.9 Wat gebeurt er na de BCG-vaccinatie?**

Na zes tot acht weken ontstaat op de plaats van vaccinatie een klein bobbeltje, dat vervolgens een zweertje kan worden. De pus die hieruit komt, bevat ook levende BCG-bacteriën. Het afdekken van het zweertje met een droog gaasje is voldoende voor infectiepreventie en de wondbehandeling. Vaak sluit het zweertje zich weer na één tot twee weken, maar soms duurt het langer. Na genezing resteert meestal een 0,5 cm rond ingetrokken litteken. Dit wordt als bewijs van een geslaagde vaccinatie beschouwd.



*Figuur 7.2: BCG litteken*

Soms treedt al een aantal dagen na de vaccinatie een heftige, maar ongevaarlijke reactie op. Dit wordt het fenomeen van Koch genoemd. Deze reactie treedt op wanneer iemand al immuniteit heeft opgebouwd, maar toch wordt gevaccineerd met BCG. Om deze reactie te voorkomen wordt indien nodig vooraf een THT gezet en wordt bij een positieve THT niet met BCG gevaccineerd.

### 7.10 Complicaties als gevolg van een BCG-vaccinatie.

Wanneer de vaccinatie te diep wordt gezet, kan dat leiden tot een hevige reactie met abcesvorming. De dichtstbijzijnde lymfeklieren raken dan ontstoken. Gezwollen lymfeklieren kunnen ook optreden wanneer de afweerreactie van de gevaccineerde traag op gang komt.



*Figuur 7.3: okselklier*

Over het algemeen geven gezwollen lymfeklieren meer onrust bij de ouders dan klachten bij de kinderen. Een enkele keer breken sterk gezwollen klieren door de huid heen en vormen fistels. Dit zijn pijpvormige zweertjes die maar zeer langzaam genezen. Welke lymfeklieren ontstoken raken, hangt af van de plaats van vaccinatie. Wordt de vaccinatie te hoog op de schouder gezet of aan de achterzijde van de schouder, dan raken de lymfeklieren in hals en nek ontstoken. Dit kan bij een eventuele doorbraak naar buiten voor ontsierende littekens zorgen. Wanneer de correcte vaccinatieplaats wordt aangehouden, dan zullen bij complicaties de klieren in de oksel ontstoken raken. Bij een eventuele doorbraak zijn littekens op deze plaats minder zichtbaar.

Bij sommige personen, vooral in de gepigmenteerde huid, kan in het vaccinatielitteken 'wild vlees' gaan groeien, het keloïd. Keloïd geeft een soort bloemkool, een ontsierend litteken. Dit komt niet alleen bij BCG-vaccinatie voor.

De vaccinatiereactie en de complicaties kunnen soms zeer lang duren, maar genezen vanzelf. Voorlichting aan cliënt/ouder of verzorger is belangrijk om onnodige zorgen te voorkomen. Hiervoor is ook een informatiekaart beschikbaar,

<https://www.kncvtbc.org/kb/bcg-instructiekaart/>



Geef ouders het advies om bij twijfel contact op te nemen met de GGD. Soms stelt de arts een behandeling met tuberculostatica in bij ernstige bijwerkingen.

### 7.11 Nazorg bij een BCG-vaccinatie

Nacontrole is niet nodig.

Bij twijfel of er voldoende BCG vloeistof is gespoten, wordt er na 2 maanden een litteken-controle gedaan. Een litteken beschouwt men als bewijs van een geslaagde vaccinatie. Wanneer het litteken ontbreekt én er twijfel is over een juiste toediening, kan men overwegen om een tweede keer te vaccineren, voorafgegaan door een THT.

Voor informatie:

- Handboek Tuberculose 2018, hoofdstuk 7:  
<https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/>

### Literatuur

- A Roy, M. Eisenhut ea. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systemic review and meta-analysis; 2014
- Handboek Tuberculose 2015. Den Haag KNCV Tuberculosefonds; 2015.
- De Vries G, Arrazola de Oñate W, Burgmeijer R. Hoofdstuk 25. Tuberculose. In: In: Handboek vaccinaties, deel B, Rudy Burgmeijer, Karel Hoppenbrouwers, Fons van Gompel. Assen: Van Gorcum; 2013. p. 450 – 69