



RICHTLIJN TUBERCULOSE BRON- EN CONTACTONDERZOEK



Inhoudsopgave

Werkgroep Update Richtlijn Bron- en Contactonderzoek	3
Lijst met afkortingen.....	4
1. Inleiding	5
2. Algemene aspecten van bron- en contactonderzoek.....	6
2.1 Wat is tuberculose en hoe vindt de overdracht plaats?	6
2.2 Wat is bron- en contactonderzoek en wat is het doel?	6
3. Organisatie en uitvoering van bron- en contactonderzoek.....	7
3.1 Wanneer dient een bron- en/ of contactonderzoek plaats te vinden?	7
3.2 Hoe snel moet een bron- en contactonderzoek in gang gezet worden?	9
3.3 Hoe wordt de besmettelijkheid van de indexpatiënt bepaald?	9
3.4. Hoe wordt de mate van expositie van de contacten bepaald?	12
3.5. Welke contacten krijgen hogere prioriteit bij het contactonderzoek?	14
3.6. Hoe snel moeten geïdentificeerde contacten worden onderzocht?	16
3.7. Met welke onderzoeksmethodes dienen contacten te worden onderzocht?	17
3.8. Handelwijze bij contacten met verhoogde kans op progressie naar tuberculose	19
3.9 Handelwijze bij contacten met tuberculose/LTBI.....	20
3.10 Wanneer moet een contactonderzoek worden uitgebreid of afgesloten?	21
3.11 Communicatie met bedrijven en instellingen	22
3.12 Grootschalig onderzoek in de derde ring	23
3.13 Wie moet worden geïnformeerd over de organisatie, voortgang en resultaten van het contactonderzoek?	24
4. Bron- en contactonderzoek in specifieke situaties	26
4.1 Contactonderzoek in ziekenhuizen en overige intramurale instellingen	26
4.2 Contactonderzoek in opvang voor asielzoekers	26
4.3 Contactonderzoek rond patiënten met MDR-tuberculose.....	27
4.4 Contactonderzoek rond patiënten met een co-infectie met hiv.....	27
4.5 Contactonderzoek in kinderopvang en scholen	27
4.6 Contactonderzoek in penitentiaire instellingen	28
4.7 Contactonderzoek rond veterinaire uitbraken van tuberculose	28
4.8 Contactonderzoek in het openbaar vervoer en vliegverkeer.	29
4.9 Grensoverschrijdende contactonderzoeken (internationaal)	29
5. De rol van DNA-clustersurveillance.....	30
6. Medisch ethische aspecten van contactonderzoek	31
Summary	32
Bijlagen	33
Appendix I Stappenplan	34
Stroomschema.....	38
Appendix II Methode voor berekening van de verwachte achtergrondprevalentie in de onderzochte populatie ...	39
Appendix III Medisch ethische en juridische aspecten	41
Appendix IV Verantwoordelijkheden rond BCO in de context van de wetgeving	43
Referenties	45

Werkgroep Update Richtlijn Bron- en Contactonderzoek

LEDEN VAN DE WERKGROEP (IN ALFABETISCHE VOLGORDE):

Dennis van Leeuwen, longarts/tbc-arts GGD Rotterdam

Geraldine ter Linde, sociaal verpleegkundige GGD Kennemerland/GGD Amsterdam

Giovanni Morbano, sociaal verpleegkundige GGD Rotterdam

Hoessein Achahchah, medisch technisch medewerker GGD Haaglanden

Lotte van Butselaar, sociaal verpleegkundige GGD Hollands Midden

Najia Tessoudali, medisch technisch medewerker GGD Amsterdam

Niesje Jansen, verpleegkundige, senior consulent KNCV Tuberculosefonds

Yvonne Veulings, sociaal verpleegkundige GGD Gelderland Zuid

**Vastgesteld op 6 December 2019 door de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding.
Revisie 2025**

KNCV Tuberculosefonds
Den Haag, juni 2020.

© 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
FAX 070 - 358 40 04
E-MAIL INFO@KNCVTBC.ORG
WWW.KNCVTBC.NL

Lijst met afkortingen

ACH	Air Changes per Hour
AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming
BAL	Broncho Alveolaire Lavage
BAO:	Bestuurlijk Afstemmings Overleg
BCG-vaccin	Bacille Calmette Guérin-vaccin
BCO	Bron- en contactopsporingsonderzoek
CIb	Centrum voor Infectieziektebestrijding
CNS	Central Nervous System/ Centrale zenuwstelsel
COA	Centraal orgaan Opvang Asielzoekers
CPT	Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
EWRS	Early Warning and Response System van de Europese Gemeenschap
GGD'en:	Gemeentelijke Gezondheidsdiensten
GHOR	Geneeskundige Hulp bij Ongevallen en Rampen
GVO	Afdeling gezondheidsvoorlichting en opvoeding
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IGRA	Interferon gamma release assay
INH	Isoniazide
JGZ	Jeugdgezondheidszorg
KNCV	KNCV Tuberculosefonds
LCI	Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding
LTBI	Latente tuberculose-infectie
MDR	Multi drug-resistente (tuberculose)
MTM	Medisch-technisch medewerker
NFP	National Focal Point
NTM	Non Tuberculeuze Mycobacteriën
NTR	Nederlands Tuberculose Register
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVWA	Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit
OMT-TBC	Outbreak Management Team Tuberculose
P&O	Personeel en organisatie
PCR	Polymerase Chain Reaction
PLHIV	Personen die leven met hiv
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SNP	Single Nucleotide Polymorfism
SV	Sociaal verpleegkundige
THT-test	Tuberculinehuidtest (THT- of mantouxtest)
TNF	Tumor Necrose Factor
UV	Ultraviolet
VAL	Verpleegkundige Anamnese Lijst
VNG	Vereniging van Nederlandse Gemeenten
VNTR	Variable Number of Tandem Repeat
VWS	Ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WBO	Wet op het bevolkingsonderzoek
WGS	Whole Genome Sequencing
WHO	World Health Organization
Wpg	Wet Publieke Gezondheid
WIP	Werkgroep infectieziektepreventie
X-thorax	Röntgenfoto van de longen
ZN	Kleuring bij tuberculose volgens Ziehl-Neelsen (ZN-positief, ZN-negatief)

1. Inleiding

In 2007 werd de eerste Richtlijn Tuberculose Contactonderzoek gepubliceerd. De huidige versie is een update aangepast aan nieuwe inzichten en ontwikkelingen.

Bron - en contactonderzoek (BCO) wordt beschouwd als een belangrijke preventieve interventie in de tuberculosebestrijding [1]. Het is gericht op het voorkómen van ziekte en sterfte als gevolg van tuberculose onder contacten van een patiënt met besmettelijke tuberculose. Deze contacten vormen een belangrijke risicogroep voor tuberculose en recente tuberculose-infectie. Een meta-analyse naar de opbrengst van contactonderzoek heeft aangetoond dat 1,8% van de intensieve (huishoud)contacten van infectieuze tbc-patiënten in landen met een lage incidentie ook tuberculose heeft en 28% geïnfecteerd is met *M. tuberculosis* [2]. Een cluster gerandomiseerd onderzoek in Rio de Janeiro [3] toonde aan dat door screening van huishoudcontacten op actieve tuberculose en latente tuberculose infectie (LTBI) de jaarlijkse tbc-incidentie in de gemeenschap daalde met 10%, in vergelijking met een stijging van 5% in de controle gemeenschappen. Er zijn verder weinig studies over de epidemiologische impact van contactonderzoek.

De voorwaarden en verantwoordelijkheden voor BCO zijn in de Wet Publieke Gezondheid (WPG) en de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vastgelegd. Deze wetgeving en de verantwoordelijkheden die er uit voortkomen zijn te vinden op de website wetten.overheid.nl.

Volgens de richtlijnen voor de Europese regio [4,5] en de Verenigde Staten [6] dient bij iedere nieuwe patiënt met tuberculose te worden overwogen of de contacten op tuberculose of tbc-infectie moeten worden onderzocht. Genoemde richtlijnen doen ook aanbevelingen over de wijze waarop het contactonderzoek moet worden uitgevoerd, deze aanbevelingen vormen de basis voor dit document. Ook voor hoogendemische, laag inkomen gebieden wordt contactonderzoek aanbevolen [7–10] afhankelijk van de beschikbare middelen. Deze richtlijnen geven de hoogste prioriteit aan het onderzoek van kinderen <5 jaar oud en 'personen die leven met hiv' (PLHIV) wanneer deze intensief in contact zijn geweest met infectieuze tuberculosepatiënten.

De 'Richtlijn Tuberculose bron- en contactonderzoek' heeft tot doel de kwaliteit van bron- en contactonderzoek bij tuberculose te bevorderen en de variatie in handelen te verminderen. De richtlijn beschrijft de theoretische basis voor contactonderzoek, onderliggende methodologie en praktische uitvoering. Het is een praktische handleiding voor iedereen die contactonderzoek als routinewerkzaamheid uitvoert of er incidenteel bij betrokken kan worden.

2. Algemene aspecten van bron- en contactonderzoek

2.1 Wat is tuberculose en hoe vindt de overdracht plaats?

Tuberculose wordt veroorzaakt door mycobacteriën behorend tot het *Mycobacterium tuberculosis*-complex, waarvan *M. tuberculosis* voor de mens de belangrijkste ziekteverwekker is. Tuberculose is een meldingsplichtige infectieziekte groep B1. Het vóórkomen van tuberculose in Nederland wordt vastgelegd in het Nederlandse Tuberculose register (NTR) en jaarlijks beschreven in het surveillancerapport 'Tuberculose in Nederland' [11]. Jaarlijks zijn er ongeveer 800 tbc-patiënten in Nederland. Ongeveer 60% van de tbc-patiënten heeft een vorm van longtuberculose, de potentieel besmettelijke variant van de ziekte.

De infectie verspreidt zich doordat tuberculosebacteriën overgedragen worden via kleine druppels (aerosolen) van een patiënt met tuberculose in de luchtweg(en) naar iemand anders in de nabijheid van de patiënt. Met name via hoesten, niezen of zingen. (zie ook paragraaf 3.3) Deze druppels kunnen nadat ze zijn ingeademd de longblaasjes bereiken. In veel gevallen zullen de tuberculosebacteriën door het lokale afweerstysteem gedood en geëlimineerd worden. Dit gebeurt helaas niet altijd, zodat er een infectie ontstaat. Er treedt geen ziekte op en deze zogenoemde latente of slapende tuberculose-infectie (LTBI) verloopt zonder symptomen [12]. Bij 5 -12% van de geïnfecteerden zal na de infectie manifeste tuberculose ontstaan. Het risico op het ontwikkelen van tuberculose door contacten is het hoogst in de eerste twaalf maanden na infectie en neemt daarna af [2,13,14]. Er bestaat een kleine kans op tuberculose op latere leeftijd. Deze later ontstane tuberculose is het gevolg van endogene reactivatie. Bij 90-95% van de geïnfecteerde personen zal de ziekte tuberculose zich nimmer tijdens het leven openbaren.

Over het algemeen zullen de eerst mogelijke ziekteverschijnselen niet eerder optreden dan na een incubatieperiode van 2-3 maanden. Dit proces kan echter aanmerkelijk worden versneld indien er sprake is van immuun suppressie.

2.2 Wat is bron- en contactonderzoek en wat is het doel?

Bij bron- en contactonderzoek (BCO) worden de contacten van tbc-patiënten systematisch onderzocht op tuberculose en tbc-infectie. Het doel van het BCO is:

- 1) vroege opsporing en adequate behandeling van personen met tuberculose onder de contacten van patiënten met actieve tuberculose
- 2) het voorkómen van verdere transmissie door vroege opsporing van potentiële bronpatiënten met tuberculose. Dit deel van het onderzoek wordt ook wel als bronopsporing omschreven. Bronopsporing is belangrijk bij tbc-patiënten die (mogelijk) recent geïnfecteerd zijn en bij wie de bron niet bekend is.
- 3) het voorkómen van nieuwe gevallen van tuberculose door opsporen en preventieve behandeling van personen die recent geïnfecteerd zijn met *M. tuberculosis*-complex.

Door het voorkómen van morbiditeit en het optreden van nieuwe gevallen wordt ook de transmissieketen van *M. tuberculosis* onderbroken. BCO dient daarom zowel een individueel als een collectief belang.

3. Organisatie en uitvoering van bron- en contactonderzoek

3.1 Wanneer dient een bron- en/ of contactonderzoek plaats te vinden?

Bronsporingsonderzoek

Dit dient te worden overwogen bij alle personen met tuberculose of een recente tbc-infectie. Tot onderzoek van de contacten kan worden besloten indien:

- er aanwijzingen zijn dat de indexpatiënt recent is geïnfecteerd,
- de bronpatiënt nog niet gediagnosticeerd is én het waarschijnlijk is dat deze zich in Nederland bevindt.

Een recente infectie is waarschijnlijk indien het gaat om:

- kinderen of in Nederland geboren jongvolwassenen met tuberculose of tbc-infectie;
- vormen van primaire tuberculose (intrathoracale lymfkliertuberculose, tbc-pleuritis, tbc-meningitis), welke over het algemeen binnen zes maanden na infectie optreden;
- bij screening vastgestelde tuberculose of latente tbc-infectie zonder bekende expositie aan een (besmettelijke) tbc-patiënt of verblijf in een hoogendemisch gebied.¹

Contactonderzoek

Een contactonderzoek is alleen zinvol rond een patiënt met (potentieel) infectieuze tuberculose. Over het algemeen worden alleen patiënten met een longtuberculose als potentieel infectieus beschouwd. Patiënten met extrapulmonale tuberculose bij wie pulmonale betrokkenheid is uitgesloten door radiologisch en bacteriologisch onderzoek, kunnen alleen transmissie veroorzaken in situaties waar aerosolen met tuberkelbacteriën kunnen ontstaan of directe overdracht via bloed of weefselcontact. Dit gebeurt in uitzonderingssituaties, bijvoorbeeld bij het uitspoelen van abscessen, in geval van urogenitale tuberculose bij het urineren of tijdens de bevalling of bij orgaanweefseltransplantatie [12,15–17]. In overige gevallen van geïsoleerde extrapulmonale tuberculose is een contactonderzoek dus niet geïndiceerd. Indien contacten aan dezelfde infectiedruk zijn blootgesteld kan men besluiten om toch een contactonderzoek te verrichten, met als doel geïnfecteerden op te sporen bij wie de kans op de ontwikkeling van tuberculose hoog is.

Bij longziekte veroorzaakt door 'atypische mycobacteriën' of 'nontuberculeuze mycobacteriën' (NTM) zoals onder andere *M. avium* is de kans op het overbrengen van de infectie niet van klinische betekenis bij immunocompetente populaties. Daarom wordt in deze gevallen in het algemeen geen contactonderzoek uitgevoerd. Om deze reden moet bij een patiënt die op grond van het klinisch beeld en de aanwezigheid van zuurvaste staven bij het microscopisch onderzoek van lichaamsmateriaal verdacht wordt van tuberculose, de aanwezigheid van *M. tuberculosis*-complex zo snel mogelijk worden bevestigd met een PCR (Polymerase Chain Reactie). (In deze richtlijn wordt gesproken over PCR omdat dit in de praktijk het meest gebruikelijk is. In de NVMM richtlijn wordt gesproken over NAT, hieronder valt ook de PCR) [18]

[Link naar stroomschema](#)

Aanbeveling:

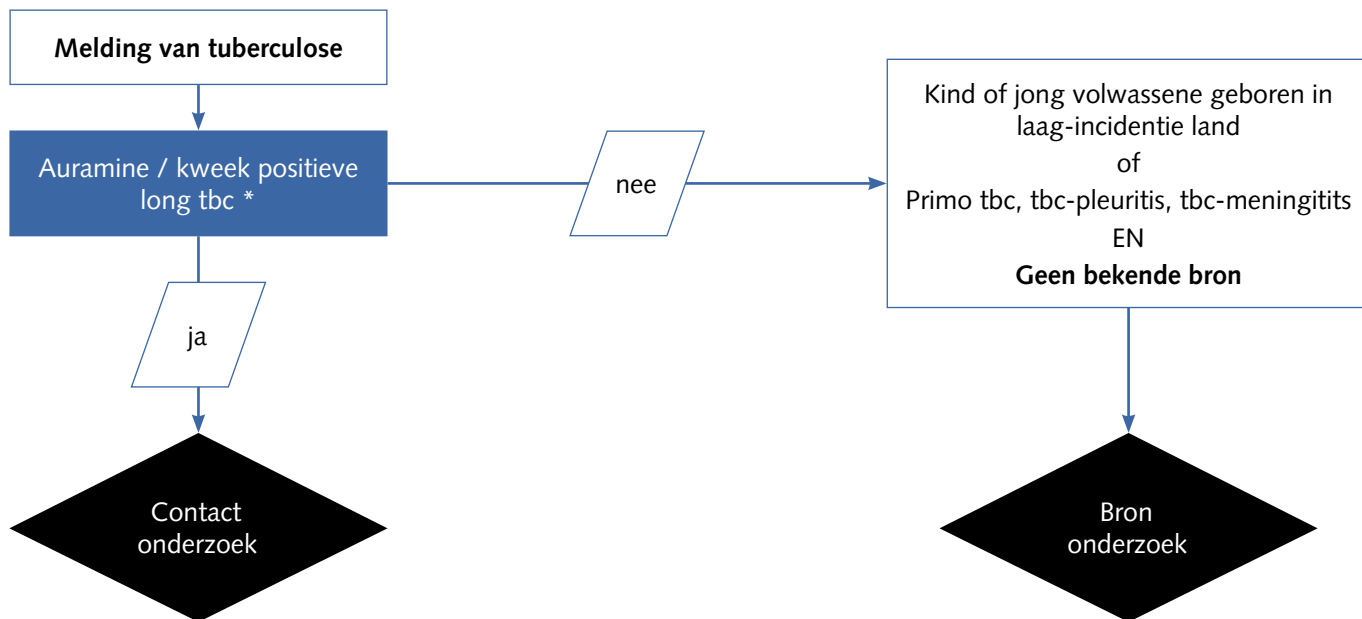
Bronsporingsonderzoek rond een persoon met tuberculose of latente tbc-infectie dient te worden uitgevoerd indien:

- de indexpatiënt met hoge waarschijnlijkheid recent geïnfecteerd (< 2 jaar) is;
- én
- de bronpatiënt nog niet gediagnosticeerd is én het waarschijnlijk is dat deze zich in Nederland bevindt.

Contactonderzoek dient te worden uitgevoerd rond personen met (potentieel) infectieuze tuberculose, dat wil zeggen rond personen met longtuberculose, in situaties waar aerosolen met tuberkelbacteriën zijn ontstaan óf in (zeldzame) gevallen dat directe overdracht via bloed of weefselcontact kan hebben plaatsgevonden.

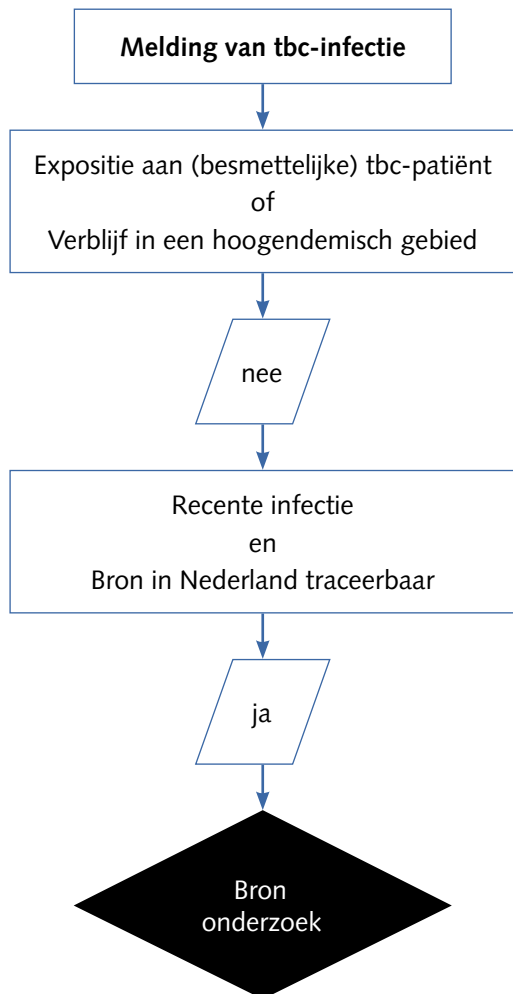
¹ Het opsporen van co-geïnfecteerden kan dan aanwijzingen geven in welke richting naar een bronpatiënt gezocht moet worden.

Figuur 3.1.a. In welke gevallen moet bron- en/ of contactonderzoek plaatsvinden bij melding van tuberculose?



* Indien materiaal van sputum of bronchoalveolaire lavage (BAL) microscopisch Auramine of ZN positief én PCR positief voor *M. tuberculosis* dient contactonderzoek plaats te vinden en wordt de uitslag van de kweek niet afgewacht.

Figuur 3.1.b. In welke gevallen moet brononderzoek plaatsvinden bij melding van een LTBI?



3.2 Hoe snel moet een bron- en contactonderzoek in gang gezet worden?

Een contactonderzoek start wanneer bij de afdeling tuberculosebestrijding van de GGD een melding van een tuberculosepatiënt binnenkomt. Zo snel mogelijk dient op basis van een systematische inschatting van het risico op transmissie de noodzaak en de urgentie van het contactonderzoek te worden bepaald. Dit gebeurt aan de hand van:

- de (veronderstelde) besmettelijkheid van de index patiënt en de infectieuze periode (zie 3.3),
- de mate van expositie van contacten (zie 3.4) en
- de gevoeligheid van de contacten om tuberculose te ontwikkelen (zie 3.5).

De sociaal verpleegkundige tuberculosebestrijding van de GGD heeft daarom bij voorkeur binnen drie werkdagen na de melding van een tuberculosepatiënt, een persoonlijk gesprek met de patiënt om inzicht te krijgen in de besmettelijkheid, de duur van de infectieuze periode en de sociale omgeving van de patiënt. [De Verpleegkundige Anamnese Lijst](#) dient daarbij als leidraad voor het gesprek. De voortvarendheid waarmee het onderzoek van de betrokken contacten in gang wordt gezet is afhankelijk van de geschatte duur van de infectieuze periode en de verwachting dat er al mogelijke vervolggevallen met tuberculose te verwachten zijn en/of het ontstaan van tuberculose bij kwetsbare contacten door (primaire) preventieve behandeling kan worden voorkomen. Wanneer dit het geval is, worden deze contacten zo snel mogelijk, liefst binnen 3-7 dagen na melding opgeroepen en binnen uiterlijk 2 weken voor een eerste keer onderzocht.

Het is belangrijk de geïdentificeerde contacten zo snel mogelijk te informeren over de wijze waarop het onderzoek zal worden uitgevoerd. Gericht en tijdige informatie voorkomt dat er paniek bij de patiënt en zijn omgeving ontstaat, waardoor zij uit eigen beweging en onnodig contact zoeken met de GGD, het ziekenhuis of de huisarts. Dit bemoeilijkt het adequaat coördineren van het contactonderzoek. Ook is een snelle actie noodzakelijk omdat naarmate de tijd verstrijkt de indexpatiënt minder gemakkelijk contacten in beeld brengt en het lokaliseren van sommige contacten moeilijk kan worden.

Aanbeveling:

Het onderzoek van contacten met een hoog risico op actieve tuberculose dient snel in gang gezet te worden. De risico-inventarisatie waarmee de kans op transmissie en het optreden van vervolggevallen wordt ingeschat, dient daarom binnen 3 dagen na de melding te gebeuren en betrokkenen dienen zo snel mogelijk geïnformeerd te worden over de organisatie van het onderzoek. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de folder "[Tuberculose en contactonderzoek](#)".

3.3 Hoe wordt de besmettelijkheid van de indexpatiënt bepaald?

Over het algemeen kunnen alleen patiënten met tuberculose van het longparenchym of de luchtwegen tuberkelbacteriën overdragen naar anderen via aerosolen. Deze aerosolen komen in de lucht door krachtige uitademing van de patiënt, zoals bij hoesten, niezen of zingen. Grotere druppels blijven niet lang in de lucht hangen, en worden bij inademing opgevangen en naar buiten afgevoerd door de bovenste luchtwegen. Heel kleine druppels (diameter van 1-5 micron) kunnen wel enkele minuten tot uren in de lucht blijven hangen [19–21] (zie ook 3.4.). Er is dus niet altijd direct contact met de patiënt nodig om besmet te raken.

De potentiële besmettelijkheid is gerelateerd aan het vermogen van de patiënt om aerosolen te produceren en aan het aantal bacteriën in de aerosolen. Bij iedere adembeweging zoals spreken, zingen, hoesten en niezen worden aerosolen geproduceerd [22–25]. Hoe meer lichaamskracht er bij de adembeweging gebruikt wordt, hoe groter het aantal druppels dat uitgeademd wordt en hoe kleiner de druppels. Hoe vaak en krachtig er gehoest wordt is daarom

van praktische relevantie voor de transmissie van tuberculose. In uitzonderingssituaties, zoals bij het uitspoelen van abscessen, tijdens de bevalling of bij het urineren ingeval van urogenitale tuberculose of bij orgaanweefseltransplantatie [12,15–17] dient ook rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van transmissie door aerosolen of direct weefselcontact.

Tabel 3.3 toont de factoren die de besmettelijkheid van de indexpatiënt beïnvloeden.

Tabel 3.3 Factoren om de besmettelijkheid van de indexpatiënt in te schatten

Anatomische lokalisatie: pulmonale tuberculose [26]
De productie van sputum [26]
Resultaten van microscopisch onderzoek van het ongeconcentreerde sputum: het aantal zuurvaste staven ² per gezichtsveld [22,26,27]
Resultaten van de kweek van sputum [27,28]
Cavernes in de longen [27,29]
Hoesten en hoesthygiëne [19,20,30]

Het aantal bacteriën in de uitgedemde aerosolen is afhankelijk van de omvang van de onderliggende afwijkingen en de verbinding met de luchtwegen. Het grootste aantal bacteriën wordt gevonden in de zogenoemde 'caverne'. Het aantal kan hier oplopen tot 100 miljoen kolonievormende eenheden [31]. Wanneer in het spontaan opgehoest sputum zuurvaste² staven worden aangetroffen bij ongeconcentreerd, direct microscopisch onderzoek, correspondeert zelfs een zwak positief resultaat met een minimum concentratie van 5000-10.000 bacteriën per milliliter sputum. Moderne methodes van concentratie van het sputum, spoelvoestof van de longen of maaginhoud voorafgaande aan microscopisch onderzoek kunnen ook lagere concentraties bacteriën in het sputum aantonen. De traditionele kwantificatie van het aantal zuurvaste staven per gezichtsveld volgens Bronkhorst kan dan niet worden toegepast en de associatie met de besmettelijkheid verandert hierdoor [18]. Meer gevoelige diagnostische methodes zoals kweek kunnen 10-100 bacteriën per milliliter sputum detecteren. Ook patiënten met kweekpositieve tuberculose, zonder microscopisch met Auramine of Ziehl-Neelsen (ZN) aantoonbare zuurvaste staven in het directe preparaat van het sputum kunnen echter nog transmissie veroorzaken [32,33]. Uit de [Evaluatie bron- en contactonderzoek bij tuberculosepatiënten in Nederland, 2011-2016](#) blijkt dat 17% van de vervolgevallen die worden gevonden bij bron- en contactonderzoek zijn toe te schrijven aan een Auramine of ZN-negatieve bron.

Om uitsluitel te geven over de besmettelijkheid dient pulmonale betrokkenheid te worden uitgesloten door een kweek van het sputum ingeval van:

- tuberculose van de intrathoracale lymfklieren of van de pleura: afwijkingen aan het longweefsel op de röntgenfoto van de longen kunnen aan het zicht onttrokken worden.
- tuberculose bij personen met een stoornis van de cellulaire weerstand zoals bij hiv-geïnficeerden en patiënten die met TNF-alfa remmers worden behandeld. Bij deze personen reageert het lichaam vaak niet met granuloomvorming, afwijkingen in de longen zijn daardoor moeilijker met een röntgenfoto te detecteren [31].

2 Hieronder wordt verstaan: zuurvaste staven aangetoond met behulp van Ziehl-Neelsen of Auramine kleuring

Conclusie:

De potentiële besmettelijkheid is gerelateerd aan het ontstaan van artificiële aerosolen, vermogen van de patiënt om aerosolen te produceren en aan het aantal bacteriën in de aerosolen. De besmettelijkheid van een patiënt met longtuberculose kan worden gegradeerd op grond van het aantal bacteriën in het directe microscopische preparaat, confirmatie met PCR en de kweek van het sputum.

Aanbeveling:

Een praktische indeling voor de (potentiële) graad van besmettelijkheid van een patiënt met longtuberculose aflopend van potentieel zeer besmettelijk tot waarschijnlijk niet besmettelijk is:

1. Sputum (Auramine of ZN) positief
2. Spoelvroestof van longen of maaginhoud (Auramine of ZN) positief
3. Sputum Auramine of ZN negatief, PCR positief, kweek positief
4. Spoelvroestof van longen of maaginhoud (Auramine of ZN) negatief, PCR positief, kweek positief
5. Sputum, spoelvroestof van longen of maaginhoud (Auramine of ZN) negatief, PCR negatief, kweek positief
6. Sputum, spoelvroestof van de longen of maaginhoud (Auramine of ZN) negatief, kweek negatief

Duur van de infectieuze periode

Het begin van de besmettelijkheid kan niet objectief worden bepaald. Alleen de geïnfecteerde contacten die gevonden worden én de informatie over de periode waarin zij contact hadden met de indexpatiënt, zullen uiteindelijk concrete informatie leveren over de duur van de infectieuze periode. Het is daarom van belang om bij de start van het contactonderzoek pragmatische vuistregels te hanteren. In de praktijk wordt bij patiënten met sputum positieve tuberculose het begin van de hoestklachten als een ijkpunt voor het begin van de besmettelijkheid gebruikt. Indien de patiënt geen hoestklachten heeft, wordt het begin van enig symptoom van de onderste luchtwegen genoemd als moment om het begin van de besmettelijkheid te definiëren [6]. Als hier geen duidelijkheid over bestaat dan nemen we als beginpunt van de besmettelijkheid 3 maanden voor diagnose. Het einde van de besmettelijke periode bij adequate medicamenteuze behandeling van een normaal gevoelige tuberculose is beter gedocumenteerd in de literatuur en is afhankelijk van de hoeveelheid bacteriën in het sputum [34,37]. Ook hier geldt echter dat sommige patiënten langer dan gemiddeld levende bacteriën uitscheiden. In het algemeen kan worden gesteld dat na een periode van ten minste 2 weken adequate therapie de infectieuze periode is beëindigd [38,39]. Wanneer patiënten zijn opgenomen en contact kunnen hebben met kwetsbare patiënten, dienen adequate maatregelen genomen te worden om het risico op nosocomiale transmissie te reduceren.

Aanbeveling:

Om de periode gedurende welke contacten moeten worden geïdentificeerd te bepalen, kunnen de volgende vuistregels worden gebruikt [4]:

Soort tuberculose	Begin	Einde
Auramine of ZN-positieve longtuberculose	Begin van hoestklachten (in eerste instantie maximaal 3 maanden)	Normaal gevoelige tuberculose: minimaal 2 weken na start van adequate behandeling
Auramine of ZN-negatieve, kweekpositieve longtuberculose	1 maand voor de diagnose	

3.4. Hoe wordt de mate van expositie van de contacten bepaald?

De mate van expositie is afhankelijk van de duur en de intensiteit van de blootstelling. Op grond van de duur en intensiteit van de blootstelling wordt een indeling gemaakt in contactringen van de indexpatiënt, ook wel het 'ring-' of 'stone-in-the-pond' principe genoemd.

De duur van de blootstelling wordt bepaald door de *cumulatieve* contacttijd tijdens de veronderstelde besmettelijke periode: een combinatie van de frequentie en de duur van de contacten. De duur en frequentie van de blootstelling van de contacten wordt bepaald aan de hand van het interview met de patiënt over zijn/haar sociale netwerk en activiteiten gedurende de veronderstelde infectieuze periode.

De intensiteit van de blootstelling wordt in belangrijke mate bepaald door de locatie waar het contact heeft plaatsgevonden. In de buitenlucht is transmissie zeer onwaarschijnlijk, tenzij het contact met de patiënt op zeer korte afstand plaatsvindt. Bacteriën worden direct verspreid en (zon)licht doodt de tuberkelbacteriën snel [39]. Binnenshuis daarentegen, blijven bacteriën levend. Ze kunnen gedurende enkele uren in de ruimte blijven hangen en verspreiden. De fysieke afstand tot de patiënt is binnenshuis van minder groot belang dan de omvang van de ruimte en de mate van luchtcirculatie en ventilatie [21,27,40]. Inspectie van de plaats en ruimte waar transmissie mogelijk heeft plaatsgevonden geeft belangrijke informatie over het infectierisico en kan ook bijdragen om contacten te identificeren (zie Tabel 3.4.a en 3.4.b).

De intensiteit van de blootstelling wordt dus bepaald door:

- i) de fysieke afstand met de patiënt voor zover het contact buitenshuis plaatsvond;
- ii) de concentratie van tuberkelbacteriën in de lucht in de ruimte waar het contact plaatsvond, welke bepaald wordt door de intensiteit van de hoestklachten, hoesthygiëne, en de bacteriële load in het sputum;
- iii) het volume van de ruimte, de kwaliteit van de luchtcirculatie en de ventilatie.

Tabel 3.4.a Risicofactoren in de omgeving voor transmissie

Factoren	Hoog risico voor transmissie	Laag risico voor transmissie
Omvang van de ruimte	Klein	Groot
Ventilatie	Slecht (< 2-4 ACH*)	Goed (≥ 4 ACH)
Zonlicht / UV	Geen	Wel
Luchtzuivering	Hercirculatie van gebruikte lucht	Geen hercirculatie van gebruikte lucht
Temperatuur	Warm	Koel
Luchtvochtigheid	Vochtig	Droog
Aantal personen per m ³	'Vol'	'Leeg'

* Ventilatie door open ramen, bereikt ongeveer 3 Air Changes per Hour (ACH), wat erop neer komt dat ongeveer elk uur de lucht is gezuiverd.

Tabel 3.4.b Ringindeling op basis van een pragmatische en indicatieve operationalisatie van kenmerken van de omgeving, frequentie en intensiteit van het contact

Intensiteit	Omvang van de ruimte waar de expositie plaatsvond is vergelijkbaar met*	Globale omvang van de ruimte	Totale (cumulatieve) duur van het contact			
			langdurig	minder langdurig		
			dagelijks of >48 uur	wekelijks of 6-48 uur	incidenteel of 1-6 uur	sporadisch of < 1uur
Nauw	auto	<5 m ³	Ring 1	Ring 1 en 2	Ring 2	Ring 2
	kamer	10-30 m ³	Ring 1	Ring 2	Ring 2	Ring 2 of 3
Minder nauw	klas/kantoorruimte	100-200 m ³	Ring 2	Ring 2 of 3	Ring 3	Ring 3
	gesloten ruimte, groter dan een huis**	>200 m ³	Ring 2	Ring 3	Ring 3	geen

* operationalisatie van factoren: omvang van de ruimte, overlevingsduur van de bacterie (luchtzuivering en circulatie) en ventilatie

** indien de afstand tot de patiënt binnen deze ruimte 1-2 meter is, als contact in 'kamer' beschouwen

Ook bij kortdurende blootstelling kunnen contacten als eerste ring worden gedefinieerd wanneer er sprake is van expositie:

- i) in een gesloten en slecht geventileerde ruimte met een hoge concentratie infectieuze aerosolen, zelfs als de bronpatiënt de ruimte heeft verlaten;
- ii) tijdens aerosol-producerende procedures zoals sputum inductie, bronchoscopie, reanimatie, ingrepen in de mond of het keel, neus en oor gebied.

Aanbeveling:

Op grond van de duur en intensiteit van de blootstelling wordt een indeling gemaakt in ringen, ook wel het 'stone-in-the-pond' principe genoemd. De ringen worden als volgt gedefinieerd:

- **Eerste ring:** personen met nauwe en langdurige, gedocumenteerde contacten met de infectieuze bronpatiënt. *Dit zijn personen die dagelijks dezelfde (ademhalings)ruimte met de bronpatiënt delen, zoals personen die in hetzelfde huishouden wonen en personen die dagelijks of in totaal meer dan 48 uur in dezelfde afgesloten (werk)ruimte hebben verbleven. Huisgenoten van de bronpatiënt vallen dus altijd in de eerste ring.*
- **Tweede ring:** personen met nauwe of langdurige, gedocumenteerde contacten met de infectieuze bronpatiënt. *Dit zijn personen die regelmatig maar minder langdurig (6-48 uur) nauw contact hebben en/of personen die langdurig of regelmatig minder nauw contact hebben.*
- **Derde ring:** Personen met minder nauwe en minder langdurige, vaak niet gedocumenteerde contacten met de infectieuze bronpatiënt. *Dit zijn personen die minder langdurig (<6-48 uur) of zelfs maar zo nu en dan minder nauw contact hebben gehad met de bronpatiënt.*

3.5. Welke contacten krijgen hogere prioriteit bij het contactonderzoek?

Het onderzoek dient in eerste instantie gericht te zijn op:

- Personen die mogelijk al tuberculose hebben ontwikkeld en klachten hebben passend bij tuberculose
- Personen met condities die het immuunsysteem aantasten en een hoger risico hebben op het ontwikkelen van tuberculose als zij geïnfecteerd zijn met *M. tuberculosis*-complex. Niet alleen bestaat een kans dat zij al tuberculose hebben ontwikkeld, zij hebben ook het meeste profijt van een preventieve behandeling. Tabel 3.5.a geeft een overzicht van ziekten en aandoeningen met een hogere kans op tuberculose indien geïnfecteerd, zie ook de NVALT richtlijn [Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie](#) en de [Richtlijn Tuberculose-HIV](#) van de CPT. Jonge kinderen (< 2 jaar) hebben eveneens een hoger risico op het ontwikkelen van tuberculose, terwijl kinderen van 2-4 jaar oud een relatief laag risico hebben ten opzichte van volwassenen (zie Tabel 3.5.b). Alle kinderen jonger dan 5 jaar hebben echter een verhoogd risico op tbc-meningitis of gedissemineerde (miliaire) tuberculose in vergelijking met volwassenen [41,42]. Net als bij volwassenen ontwikkelen de meeste kinderen tuberculose binnen 6-12 maanden na infectie.
- Personen die het meest intensieve contact hebben gehad, de 1^e ring.

Tabel 3.5.a Aandoeningen of condities met een verhoogde kans op progressie naar tuberculose indien geïnfecteerd met *M. tuberculosis*-complex [4].

Aandoening of conditie *	relatief risico #
Pathologisch	
Hiv-infectie [43,44] ##	50-170
Jejunale bypass	27-63
Silicose	30
Chronische nierinsufficiëntie of hemodialyse	10-25
Maligniteit	2,5-16
Diabetes mellitus - insuline afhankelijk	> 2-3,6
Medicamenteuze immunosuppressie	
Middelen bij orgaantransplantatie	20-74
TNF-alfa remmers [45,46]	1,5-17
Glucocorticosteroiden (≥ 7,5 mg prednison equivalent per dag) [47]	7,0 **
Gebruik overige immunosuppressiva ter behandeling van auto-immuunziekten en inflammatoire aandoeningen	2-16

* Tabel ontleend aan verschillende bronnen.

** De gecorrigeerde odds ratio OR bij een dagelijkse dosering van <7,5 mg is 2.3 (95% BI 0,7-7,5).

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

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

Tabel 3.5.b Life-time risico op tuberculose na infectie met *M. tuberculosis*-complex [48]

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

Aanbeveling:

De hoogste prioriteit dient gegeven te worden aan het onderzoek van:

1. contacten met klachten passend bij tuberculose,
2. contacten met condities die het immuunsysteem aantasten (Tabel 3.5.a),
3. (gezonde) eersteringscontacten.

3.6. Hoe snel moeten geïdentificeerde contacten worden onderzocht?

De incubatieperiode voor een betrouwbare meting van de immunologische respons op infectie met *M. tuberculosis* is 6-8 weken [49]. Onderzoek van de contacten op infectie moet daarom ten minste plaatsvinden 8 weken na het laatste contact met de (nog) infectieuze indexpatiënt.

De eerste ziekteverschijnselen van tuberculose ontwikkelen zich doorgaans pas minimaal 8 weken na infectie. Bij patiënten met een hoge graad van besmettelijkheid en reeds lang bestaande hoestklachten is het mogelijk dat contacten al langer dan 8 weken geleden geïnfecteerd zijn. Het onderzoek van de contacten van deze patiënten krijgt dan een hogere urgentie. In geval van een potentieel zeer infectieuze indexpatiënt verdient het aanbeveling om direct na diagnose een eerste onderzoek te doen van alle eersteringscontacten. Op deze manier wordt onnodige vertraging van de diagnose van vervolggevallen dan wel progressie naar tuberculose door preventieve behandeling voorkomen. Belangrijk is ook dat de besmettelijkheid van de patiënt en de duur van de infectieuze periode, door in twee rondes onderzoek te doen, van de hoog prioriteit contacten met meer nauwkeurigheid kan worden bepaald. Op geleide van het aantal personen in deze groep bij wie tuberculose of een tbc-infectie is vastgesteld, kan worden bepaald of kwetsbare contacten uit lagere prioriteit groepen met voorrang moeten worden onderzocht of dat contacten moeten worden geïdentificeerd buiten de aanvankelijk vastgestelde infectieuze periode.

Aanbeveling:

Een onderzoek in twee rondes met het eerste onderzoek zo snel mogelijk na de diagnose van de indexpatiënt en het tweede onderzoek tenminste 8 weken na het laatste (potentieel) infectieuze contact dient (in ieder geval) plaats te vinden bij:

- Personen met klachten passend bij tuberculose
- Kinderen jonger dan 5 jaar in de eerste ring
- Immuungecompromitteerden in de eerste ring
- Overige eersterings contacten indien er al aanwijzingen zijn voor transmissie of de indexpatiënt langer dan 8 weken als potentieel zeer besmettelijk wordt beschouwd.
- Immuungecompromitteerden en kinderen jonger dan 5 jaar uit de tweede ring, indien er in de 1^e ring transmissie is vastgesteld of de indexpatiënt langer dan 8 weken als zeer besmettelijk wordt beschouwd

In alle overige gevallen volstaat een eenmalig onderzoek tenminste 8 weken na het laatste (potentieel) infectieuze contact met de indexpatiënt.

Tabel 3.6 Indicatie en timing van bron- en contactonderzoek

Prioriteit voor onderzoek	Contactgroep	Timing	
		1 ^e ronde	2 ^e ronde
		(<1 week na diagnose (of zo snel mogelijk))	(na afloop incubatieperiode *)
Hoog	kwetsbare 1 ^e ring contacten	altijd	altijd
	contacten met symptomen passend bij tuberculose		
	overige 1 ^e ring contacten	optioneel **, altijd bij aangetoonde transmissie onder (kwetsbare) 1 ^e ring contacten	
	kwetsbare 2 ^e ring contacten	optioneel **, altijd bij aangetoonde transmissie onder 1 ^e ring contacten	
Medium	andere 2 ^e ring contacten	nee	alleen bij aangetoonde transmissie onder contacten met hoge prioriteit
Laag	3 ^e ring contacten	nee	alleen bij aangetoonde transmissie onder contacten met medium prioriteit

* 8 weken na het laatste contact met de index patiënt gedurende de infectieuze periode

** bij index patiënt met Auramine- of ZN positief sputum en geschatte infectieuze periode van meer dan 8 weken

3.7. Met welke onderzoeksmethodes dienen contacten te worden onderzocht?

Het onderzoek van de contacten is gericht op het vaststellen van actieve tuberculose of (latente) tbc-infectie (LTBI). De röntgenfoto van de longen (X-thorax) is de standaard screeningsmethodiek voor de diagnostiek van longtuberculose. De X-thorax heeft een goede sensitiviteit voor de diagnostiek van tuberculose (98%) wanneer iedere pathologische afwijking wordt gevolgd door nader onderzoek op tuberculose, met een specificiteit van 75% [50,51]. Wanneer alleen bij tuberculose passende afwijkingen worden opgevolgd is de sensitiviteit 87% met een specificiteit van 89%.

Er is geen gouden standaard voor de diagnose LTBI [49]. De diagnose wordt gebaseerd op de combinatie van anamnese, de mate van expositie en de aanwezigheid van een immuunrespons op basis van de resultaten van de tuberculinehuidtest (THT) en interferongamma release assay (IGRA). Hierbij dient rekening gehouden te worden met de sensitiviteit en specificiteit van de gebruikte onderzoeksmethodes. Wanneer de kans op infectie hoog is, is de kans op foutnegatieve uitslagen relatief hoog. Wanneer de kans op infectie laag is, is de kans op foutpositieve uitslagen relatief hoog. De sensitiviteit van de testen wordt ook beïnvloed door het vermogen tot een adequate cellulaire immuunrespons (zie Tabel 3.7). Potentiële contacten dienen daarom voorafgaand aan de immunologische testen gevraagd te worden naar medicijngebruik en co-morbiditeit. In het bijzonder dient gevraagd te worden naar klachten passend bij tuberculose en ziekten en aandoeningen die de immuunrespons kunnen beïnvloeden en/of geassocieerd zijn met een hogere kans op ontwikkelen van tuberculose (zie Tabel 3.5.a). Dit kan het beste gebeuren met behulp van een schriftelijke gezondheidsvragenlijst.

De interpretatie van de resultaten van deze onderzoeken dient volgens professionele richtlijnen voor diagnostiek van tuberculose en tbc-infectie [52,53] te gebeuren. Bij personen met een actieve tuberculose is de sensitiviteit van de THT ≥ 5 mm 95-99% [54,55] en van IGRA 70-90% [56]. Twee tot 5 procent van immunocompetente volwassenen en 14% van kinderen met een bacteriologisch bevestigde tuberculose vertoont geen huidreactie na THT [54,57,58]. Personen met een hoge kans op tbc-infectie (eersteringscontacten van infectieuze tbc-patiënten) dienen daarom onafhankelijk van de uitslag van THT en/ of IGRA met een röntgenonderzoek van de longen te worden onderzocht. Bij een THT ≥ 5 mm dient actieve tuberculose te worden uitgesloten op basis van medisch onderzoek en röntgenonderzoek van de longen.

Tabel 3.7 Factoren die kunnen bijdragen aan foutnegatieve reactie THT

Aandoening of conditie
Leeftijd < 6 maanden
Leeftijd >65 jaar [59]
Cellulaire immuun suppressie (hiv, aids) [58]
Acute of recente ernstige virale infecties:
Rubella [60]
Mazelen [61–63]
Mononucleosis [61]
Roodvonk [61]
Immunisatie met levend vaccin <6 weken:
Mazelen, polio, gele koorts, bof [64]
Rubella [65]
Ernstige verzwakkende ziekte (Maligniteiten) [66]
Hoge dosis systemische corticosteroiden (>15mg prednisolone equivalent) of behandeling met immunosuppressiva
Vergevorderde longtuberculose [57,67]
CNS en miliaire tuberculose [68]
Sarcoïdosis [69]
Ondervoeding [70]
Latentie periode voor manifeste immuun respons <i>M. tuberculosis</i>
Toedieningsfouten
Afreesfouten (onzorgvuldig / te vroeg of te laat)

In de [Richtlijn diagnostiek \(latente\) tbc-infectie \(LTBI\)](#) [52] worden de volgende aanbevelingen gedaan over het contactonderzoek bij immunocompetente personen:

- De indicatie voor onderzoek met IGRA gebeurt met afkappunt voor THT ≥ 5 mm;
- Bij degenen met een in het verleden bekende positieve THT-uitslag dient een IGRA te worden bepaald;
- Bij alle immunocompetente personen met een THT ≥ 5 mm en/of een positieve IGRA en/of afwijkende thoraxfoto moet actieve tuberculose uitgesloten worden;
- Een positieve IGRA-uitslag is doorslaggevend voor de diagnose LTBI, tenzij er verdenking op een kruisreagerende atypische infectie bestaat;
- Bij een negatieve IGRA-uitslag is de tuberculose-infectie niet aangetoond;
- In geval van herhaling van het THT-onderzoek, bijvoorbeeld in de tweede ronde van het contactonderzoek, dient rekening gehouden te worden met boosting van de respons bij reacties > 3 mm. De THT-conversie kan een foutpositieve reactie op atypische infectie of BCG-vaccinatie betreffen.

Er zijn diverse stroomdiagrammen ontwikkeld in het land die als werkinstructie kunnen worden gebruikt om bovenstaande te implementeren. Twee voorbeelden hiervan zijn opgenomen in [de toolbox Contactonderzoek op myCPT](#) (! Let op: voor deze link dient u te zijn ingelogd in mycpt)

Bij personen die in het verleden bekend zijn met een positieve IGRA-reactie kan geen onderscheid gemaakt worden tussen een oude of nieuwe infectie. Bij deze personen wordt geadviseerd te volstaan met een eenmalig röntgenonderzoek van de longen. Zij dienen goed geïnformeerd te worden over de symptomen van tuberculose en hoe zij in geval van klachten moeten handelen. De huisarts dient schriftelijk over een mogelijke herinfectie te worden geïnformeerd.

Aanbeveling:

Het onderzoek bij hoogprioriteit contacten bestaat uit een röntgenfoto van de longen gecombineerd met THT zo nodig gevolgd door IGRA volgens aanbeveling in de [Richtlijn diagnostiek LTBI](#). In alle overige gevallen volstaat een onderzoek met THT zo nodig gevolgd door IGRA en röntgenfoto van de longen.

Personen die niet op een nieuwe infectie met *M. tuberculosis* onderzocht (kunnen) worden, worden eenmalig onderzocht met een röntgenonderzoek van de longen en dienen goed geïnformeerd te worden over de symptomen van tuberculose en hoe zij in geval van klachten moeten handelen. Het strekt tot aanbeveling de huisarts schriftelijk te informeren.

3.8. Handelwijze bij contacten met verhoogde kans op progressie naar tuberculose

Vanwege het beperkte vermogen tot het vormen van granulomateuze reacties kan tuberculose zich bij personen met een ernstige stoornis van de cellulaire immuniteit zonder de voor tuberculose typische verschijnselen presenteren [71]. Actieve tuberculose dient daarom bij alle hiv-geïnfecteerden en andere immuungecompromitteerden te worden overwogen en bij de geringste klinische verdenking te worden uitgesloten. Hiervoor is in de eerste plaats bacteriologische en radiologische diagnostiek aangewezen.

Bij personen met een hoge kans op het ontwikkelen van tuberculose moet rekening gehouden worden met de incubatietijd van circa 8 weken voor het ontwikkelen van een immuunrespons. Bij immuungecompromitteerde personen en kinderen jonger dan 6 maanden kunnen de tuberculinehuidtest (THT) en IGRA ook hierna nog foutnegatief zijn (zie Tabel 3.7) [52].

Bij kinderen jonger dan 5 jaar (ongeacht BCG-status) of personen met ernstige immunestoornissen zoals bij hiv-infectie of gebruik van immuunsuppressieve middelen met een hoge voorafkans op infectie dient men een primaire profylactische behandeling te overwegen tot het moment dat een adequate immunerespons kan worden verwacht [72–74]. Bij personen met een blijvende gestoorde immunerespons dient een volledige profylactische behandeling gegeven te worden.

Als er personen met immunestoornissen betrokken zijn bij het contactonderzoek wordt aan de cliënt het advies gegeven om zijn of haar behandelend arts te informeren over de mogelijke blootstelling aan tuberculose, ongeacht de uitslag.

Aanbeveling:

Het onderzoek bij immuungecompromitteerde personen bestaat uit een röntgenfoto van de longen gecombineerd met THT zo nodig gevolgd door IGRA volgens aanbeveling in de Richtlijn diagnostiek LTBI. Bij de geringste klinische verdenking is tevens bacteriologische diagnostiek aangewezen.

Bij immuungecompromitteerde personen en kinderen jonger dan 5 jaar dient bij ontbreken van een betrouwbare immunerespons, of in afwachting van een betrouwbare immunerespons minimaal 8 weken na het laatste infectieuze contact, actieve tuberculose te worden uitgesloten en een primaire profylactische behandeling te worden overwogen.

3.9 Handelwijze bij contacten met tuberculose/LTBI

Aan personen bij wie tuberculose of LTBI wordt vastgesteld dient een behandeling aangeboden te worden volgens de richtlijn [Medicamenteuze behandeling van tuberculose](#) c.q. [Behandeling Latente Tuberculose Infectie](#) [72,75].

Personen met contra-indicaties voor een preventieve behandeling, of die om andere redenen niet behandeld worden voor LTBI kunnen gedurende 2 jaar halfjaarlijks gecontroleerd worden op symptomen en met een X-thoraxfoto. Bovenal dienen zij goed geïnformeerd te worden over de symptomen van tuberculose en hoe zij in geval van klachten moeten handelen. Het strekt tot aanbeveling de huisarts schriftelijk te informeren.

Aanbeveling:

Personen bij wie tuberculose of LTBI wordt vastgesteld dienen te worden behandeld volgens de geldende professionele richtlijnen voor behandeling van tuberculose en tbc-infectie.

[Link naar stroomschema](#)

3.10 Wanneer moet een contactonderzoek worden uitgebreid of afgesloten?

Bij concrete aanwijzingen voor transmissie binnen de onderzochte contactring, is het aannemelijk c.q. niet uitgesloten dat ook contacten in de volgende prioriteitgroep zijn blootgesteld aan tuberculose. Anderzijds is het aannemelijk dat wanneer in de onderzochte contactring geen geïnfecteerden zijn gevonden er geen contacten in de volgende prioriteitgroep zijn blootgesteld aan tuberculose. Echter, wanneer er in geval van een potentieel zeer infectieuze patiënt geen of onvoldoende personen in de hoogste prioriteit groep zijn kan transmissie niet op betrouwbare wijze aangetoond of uit gesloten worden. In dit geval kan er voor gekozen worden de groep van personen die de hoogste mate van expositie hebben gehad te onderzoeken of een representatieve steekproef te nemen onder de contacten met een lagere prioriteit.

Als aanwijzingen voor transmissie worden beschouwd:

- gevallen van tuberculose onder de onderzochte contacten;
- gevallen van tuberculose in hetzelfde WGS cluster en een aangetoond of vermoed epidemiologisch verband met de indexpatiënt;
- gevallen van tbc-infectie onder de onderzochte contacten, waarvan aannemelijk is dat deze toe te schrijven zijn aan de expositie aan de indexpatiënt.

Bij het opschalen naar kwetsbare contacten in de 2^e ring hoeft de tweede ronde bij eersteringscontacten niet afgewacht te worden. Mocht uit de eerste ronde al blijken dat er transmissie is geweest, dan kan onmiddellijk onderzoek van de (kwetsbare) contacten in de tweede ring van start gaan. Met het verrichten van onderzoek van immunocompetente personen in de tweede ring kan gewacht worden tot de incubatieperiode voor het aantonen van infectie voorbij is (zie Tabel 3.6).

Het is belangrijk dat alle geïdentificeerde personen in de hoogste prioriteitsgroep aan het contactonderzoek deelnemen. Wanneer er transmissie wordt vastgesteld, dient ernaar gestreefd te worden de optimale dekkinggraad te behalen in de betreffende prioriteitsgroep alvorens wordt besloten tot uitbreiden van het contactonderzoek. De nog niet onderzochte contacten uit een hogere prioriteit groep dienen opnieuw te worden aangespoord om zich te laten onderzoeken.

Voorkomen dient te worden dat bij opschaling naar een volgende prioriteit ring een grote groep contacten onderzocht wordt waarbij de infectieprevalentie min of meer overeen zal komen met de achtergrondprevalentie van infectie met *M. tuberculosis*. Bij het besluit om uit te breiden dan wel af te sluiten spelen daarom de volgende overwegingen een rol:

- Wat is de mate van expositie van de contacten met een lagere prioriteit?
- Welke prevalentie verwacht men in de volgende ring te vinden en hoe verhoudt deze zich tot de verwachte achtergrondprevalentie?

Hiertoe vergelijkt men het gevonden percentage geïnfecteerden met de 'verwachte' infectieprevalentie in de betreffende leeftijds- en bevolkingsgroep. De verwachte achtergrondprevalentie van infectie met *M. tuberculosis* onder in Nederland geboren personen en nieuwe immigranten is geschat op basis van epidemiologisch onderzoek ([zie Appendix II](#)).

Wanneer de prevalentie minder dan tweemaal de achtergrondprevalentie is, is (statistisch) bij meer dan de helft van de personen die gevonden worden met LTBI sprake van een zogenoemde 'oude infectie' met een lage kans op progressie. Deze personen zijn niet te onderscheiden van personen met een recente infectie. Dit zorgt voor onrust bij de betreffende personen en leidt tot onnodige medicamenteuze behandeling van veronderstelde recente infectie. In een volgende ring zal het aandeel personen met een recente infectie nog lager zijn.

Bij de beslissing om het onderzoek uit te breiden dienen naast de kwetsbaarheid van de populatie, ook de kosten en baten in beschouwing genomen te worden. Ook moet worden overwogen of andere interventies dan (grootschalig) contactonderzoek mogelijk zijn, zoals contactonderzoek in een steekproefgroep van de derde ring om het infectierisico te bepalen of alleen gerichte voorlichting.

Aanbeveling:

Wanneer er concrete aanwijzingen voor transmissie binnen de onderzochte contactring zijn dient uitbreiding van het contactonderzoek naar contacten met een lagere prioriteit overwogen te worden.

Wanneer transmissie is vastgesteld, dienen de nog niet onderzochte contacten uit de prioriteitgroep opnieuw te worden aangespoord om zich te laten onderzoeken.

Voorkomen dient te worden dat bij opschaling naar een volgende prioriteitring een grote groep contacten onderzocht wordt waarbij de infectieprevalentie min of meer overeen zal komen met de achtergrondprevalentie. Als praktische leidraad kan gelden dat wanneer de prevalentie in de laatst onderzochte ring minder dan tweemaal de verwachte achtergrondprevalentie is, verdere opschaling niet zinvol is.

Bij de beslissing om uit te breiden naar grote groepen dienen naast de kwetsbaarheid van de populatie, ook de kosten en baten in beschouwing genomen te worden.

[Link naar stroomschema](#)

3.11 Communicatie met bedrijven en instellingen

Wanneer het om grotere groepen van contacten in de eerste en/of tweede ring gaat (bijvoorbeeld op een werkplek, of in een school) neemt de GGD het initiatief tot een overleg tussen sleutelpersonen uit het bedrijf of de instelling (directeur, bedrijfsarts, hoofd P&O, leidinggevend) en de GGD (arts, MTM en SV) teneinde het contactonderzoek goed op te zetten. Bij dit overleg dient uitleg gegeven te worden over het ziektebeeld en het doel van BCO. Het is belangrijk om afspraken te maken over wederzijdse verantwoordelijkheden, communicatie naar de betrokkenen, leveren van NAW-gegevens, data en tijden voor het onderzoek, een eventuele voorlichtingsbijeenkomst en afspraken over publiciteit. Met name gezien in het kader van de Wet Publieke Gezondheid en de Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Wanneer het bedrijf of de instelling onder het werkgebied van een andere GGD valt, wordt het contactonderzoek voor dit bedrijf overgedragen aan deze GGD. Belangrijk is dat onderling wordt afgestemd over de te volgen werkwijze

Aanbeveling:

Bij uitbreiding van het onderzoek naar bedrijven en instellingen neemt de GGD het initiatief tot een overleg met sleutelpersonen uit het bedrijf om de organisatie van het contactonderzoek af te stemmen. Wanneer dit bedrijf of instelling onder het werkgebied van een andere GGD valt, dient vooraf onderlinge overeenstemming te zijn tussen de betrokken GGD'en over de organisatie en werkwijze.

3.12 Grootschalig onderzoek in de derde ring

Wanneer de derde ring een relatief kleine maar duidelijk afgrensbare groep is, wordt in principe hetzelfde beleid als in de tweede ring toegepast. Uitbreiden naar een grote derde ring heeft veelal vergaande implicaties voor de logistiek en de kosten met publieks- en mediagevoelige aspecten, bijvoorbeeld als de derde ring bestaat uit het voltallige personeel van een bedrijf, leerlingen van een school of bewoners van een instelling. Op dit moment dient de professionele afweging gemaakt te worden óf het beoogde (grootschalige) onderzoek professioneel gezien wel proportioneel is en hoe groot de daadwerkelijke schaal van uitvoering zou moeten zijn.

Wanneer de omvang of de complexiteit van het contactonderzoek landelijke ondersteuning van de besluitvorming over opschaling behoeft, en binnen de regio geen consensus bereikt wordt of bestuurlijke verankering van de besluiten wenselijk wordt geacht, kan de directeur van het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) het Outbreak Management Team (OMT) bijeenroepen om hier in te adviseren, zie [de werkafpraak](#) die hierover in de CPT is vastgesteld.

In het geval van een tbc-uitbraak zal vastgesteld moeten worden wie verantwoordelijk is voor de communicatie, de GGD of de gemeente. Als er veel maatschappelijke onrust of media-aandacht is te verwachten, dan is inschakeling van de Geneeskundige Hulpverleningsorganisatie in de Regio en het crisisplan om bestuurlijke en communicatieve redenen gewenst. Iedere GGD heeft hiertoe een GROOP (GGD Rampen Opvang Plan). Het GROOP omschrijft de interne organisatie vanaf de melding van een crisis tot en met de beslissing van afschaling en nazorg. In het GROOP worden de preparatiefase, waarin de voorbereidingen op een eventuele ramp worden getroffen, en de verschillende fasen die tijdens een rampsituatie te onderscheiden zijn kort beschreven.

In het algemeen wordt geadviseerd grootschalige of anderszins interessante contactonderzoeken aan het Signaleringsoverleg van het RIVM te melden (signaleringsoverleg@rivm.nl).

Aanbeveling:

Het is van belang de index-patiënt op de hoogte te houden van het contactonderzoek en de beslissing tot uitbreiding naar een volgende ring en/of een grootschalig onderzoek.

Het is van belang grootschalige of anderszins interessante contactonderzoeken aan het Signaleringsoverleg van het RIVM te melden (signaleringsoverleg@rivm.nl).

Het Outbreak Management Team (OMT) van het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) kan worden ingeschakeld voor advies wanneer de complexiteit van het contactonderzoek landelijke ondersteuning van de besluitvorming over opschaling behoeft.

Bij grootschalige onderzoeken kan het communicatieplan van de lokale GGD (GGD rampen opvang plan = GROOP) als leidraad functioneren.

3.13 Wie moet worden geïnformeerd over de organisatie, voortgang en resultaten van het contactonderzoek?

De belangrijkste doelgroep voor communicatie bij aanvang van het bron- en contactonderzoek zijn de directe contacten van de index patiënt. Zij moeten zo snel mogelijk worden geïnformeerd over de kans op besmetting, en symptomen van ziekte, de opzet van het onderzoek en welke personen voorrang krijgen voor onderzoek. Dit geeft personen met een verhoogde kans op ziekteontwikkeling de mogelijkheid om met de GGD in contact te treden of de behandelend arts te informeren.

Duidelijke informatie naar zowel de (mogelijk) te onderzoeken contacten als ook naar de index-patiënt, met inachtneming van ieders privacy is van belang voor het goed verlopen van het contactonderzoek.

Personen in de woon- of werkomgeving die niet direct contact hebben gehad kunnen indien nodig worden geïnformeerd over de werkwijze van de GGD bij de organisatie van het contactonderzoek. De GGD is in beginsel verantwoordelijk voor de communicatie. De communicatieboodschappen moeten tijdig, eerlijk en juist zijn en aansluiten bij de rationele en irrationele zorgen die de mensen hebben. Het publiek moet het vertrouwen krijgen dat de overheid de situatie goed en op tijd aanpakt en dat er geen informatie wordt achtergehouden. Er kan voor worden gekozen om een pro-actief persbeleid te voeren om op deze manier zichtbaar te maken wat de rol van de GGD in de bestrijding van tuberculose (in dit specifieke geval en in het algemeen) is en om een breder publiek de juiste informatie te verstrekken. De keuze hiervoor dient in overleg met alle betrokkenen te worden gemaakt waarbij ook de afdeling communicatie van de GGD dient te worden betrokken.

Met communicatie rond voorlopige uitkomsten dient voorzichtig omgegaan te worden. Mocht er voor het einde van het onderzoek in de tweede ring al blijken dat het aantal infecties en/of actieve tuberculose markant hoog is, dan is het verstandig om te anticiperen op een derde ring en afhankelijk van de te definiëren populatie in die derde ring met een communicatieproces te beginnen.

Gedurende het contactonderzoek dienen de gegevens verzameld te worden en verwerkt in de diverse softwaresystemen. Een samenvatting van de resultaten en het verloop van het contactonderzoek met een korte beschrijving van de organisatie en uitvoering van het onderzoek, de dekkingsgraad en de opbrengst in verschillende prioriteitsgroepen, en de overwegingen om het BCO af te sluiten dient te worden toegevoegd aan het dossier. Deze samenvatting wordt gestuurd aan de direct verantwoordelijken, zoals bijvoorbeeld de huisarts en andere betrokken medische professionals zoals de klinisch behandelend arts en de bedrijfsarts. De geaggregeerde resultaten van het contactonderzoek dienen op basis van de Wpg (Art. 28-1) via het Nederlands Tuberculose Register (OsirisNTR) gerapporteerd te worden aan het RIVM. De taken en verantwoordelijkheden rond de organisatie, communicatie en verslaglegging van het contactonderzoek dienen voor alle medewerkers van de GGD en andere betrokkenen helder te zijn en schriftelijk te worden vastgelegd.

Aanbeveling:

Duidelijke informatie naar zowel de (mogelijk) te onderzoeken contacten als ook naar de index-patiënt, met inachtneming van ieders privacy is van belang voor het goed verlopen van het contactonderzoek.

Direct betrokken contacten dienen zo snel mogelijk te worden geïnformeerd over kans op besmetting, en symptomen van ziekte, de opzet van het onderzoek en welke personen voorrang krijgen voor onderzoek.

Het algemene publiek en personen uit de omgeving die niet direct contact hebben gehad kunnen zo nodig via de media geïnformeerd worden over de werkwijze van de GGD bij de organisatie van het contactonderzoek.

Geaggregeerde resultaten van het contactonderzoek dienen via het Nederlands Tuberculose Register gerapporteerd te worden aan het RIVM.

Na afsluiting van het contactonderzoek ontvangen de direct verantwoordelijken en betrokken medische professionals een korte samenvatting van de resultaten en het verloop van het onderzoek.

4. Bron- en contactonderzoek in specifieke situaties

De aanbevelingen voor de organisatie en uitvoer van het contactonderzoek gelden in beginsel ook als tuberculose optreedt in een setting waar grote groepen mensen dicht op elkaar verblijven, zoals scholen, gevangenissen, ziekenhuizen of andere instellingen. GGD en betrokken instellingen hebben hierin een verschillende wettelijke verantwoordelijkheid. De GGD heeft de regietaak vanuit de verantwoordelijkheid die de GGD door de wet WPG is opgelegd. De betrokken instituten hebben een verantwoordelijkheid voor de bescherming van de gezondheid van hun medewerkers en/ of bewoners. Het is belangrijk om zoveel mogelijk rekening te houden met de diverse belangen waarbij de inhoudelijke afwegingen van het routine contactonderzoek het zwaarst moeten wegen.

4.1 Contactonderzoek in ziekenhuizen en overige intramurale instellingen

Nosocomiale transmissie van *M. tuberculosis* is een bekend probleem [76,77]. Contactonderzoek dient te worden uitgevoerd als bij een gezondheidswerker of patiënt infectieuze tuberculose wordt vastgesteld volgens dezelfde principes als voor het contactonderzoek buiten de intramurale setting. De vaststelling van het risico van blootstelling van andere patiënten en in het bijzonder van immuun gecompromitteerde patiënten dient zorgvuldig te geschieden [78]. Daarbij moet rekening gehouden worden met de potentiële infectieuze periode en mogelijke tekortkomingen in de betrachtning van infectiecontrole maatregelen.

De betrokken instelling en de GGD dienen afspraken te maken over de coördinatie van het contactonderzoek en wie het onderzoek verricht van respectievelijk patiënten en personeel. Als er personen met immunestoornissen betrokken zijn bij het contactonderzoek dient de behandelend arts van betrokkenen te worden geïnformeerd over de mogelijke blootstelling aan tuberculose, ongeacht de uitslag.

Intra- en extramuraal contactonderzoek rondom een indexpatiënt dient om inhoudelijke redenen goed te worden afgestemd en nooit in gescheiden circuits plaats te vinden. De GGD is op grond van de Wet publieke gezondheid eerstverantwoordelijke voor het te voeren beleid bij contactonderzoek rondom een tbc-patiënt. Maar de instelling mag zo nodig meer onderzoek doen met het oog op individueel gezondheidsrisico voor specifieke patiënten of personeel. Goed collegiaal overleg met partners zoals o.a. arbo dienst, tuberculosecoördinator en afdeling infectiepreventie en samenwerking is een absolute voorwaarde en blijft het te adviseren adagium [79].

Screening van ziekenhuismedewerkers (ZHW's) maakt onderdeel uit van een integraal beleid om besmetting met *Mycobacterium tuberculosis* in ziekenhuizen te voorkomen [77,80].

4.2 Contactonderzoek in opvang voor asielzoekers

Krachtens de Vreemdelingenwet worden asielzoekers afkomstig uit landen met een tbc-incidentie > 50: 100.000 bij binnenkomst onderzocht op tuberculose. Aan asielzoekers afkomstig uit landen met een WHO incidentie van meer dan 200 per 100.000 populatie wordt tevens een halfjaarlijkse vervolgscreening aangeboden [81]. De dekkinggraad van deze vervolgscreening is over het algemeen laag [82]. Aan medewerkers van de COA die in aanraking komen met ongescreende asielzoekers (bijvoorbeeld in centrale ontvangstlocaties), wordt een periodiek onderzoek op infectie aangeraden [80] Bij het optreden van een besmettelijke tuberculose dient het bron- en contactonderzoek in de opvanglocatie te worden uitgevoerd volgens de aanbevelingen in deze richtlijn. Asielzoekers en medewerkers dienen hierbij te worden betrokken. Het onderzoek dient in nauwe samenwerking met de betrokken COA-autoriteiten te worden uitgevoerd.

4.3 Contactonderzoek rond patiënten met MDR-tuberculose

De gevolgen van een infectie met een multiresistente *M. tuberculosis*-stam zijn ernstiger dan van een infectie met een normaal gevoelige stam. Om deze reden dient er prioriteit te worden gegeven aan het contactonderzoek van de contacten van patiënten met M/XDR tuberculose [4,83,84] volgens de regels zoals omschreven in hoofdstuk 3. Het wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van preventieve behandeling van M/XDR-TB contacten is schaars [85,86]. Er zijn beperkte gegevens over een positief effect bij kinderen [87]. Gezien het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing, zijn zowel preventieve behandeling als zorgvuldig klinische vervolgen van de betrokkene gelijkwaardige opties, zo lang de betrokkene goed is geïnformeerd over de mogelijke voor- en nadelen [85,86,88]. Preventieve behandeling dient alleen overwogen te worden door een clinicus met voldoende ervaring in diagnose en behandeling van multiresistente tuberculose, nadat actieve ziekte afdoende is uitgesloten en i) een antibioticum met bactericide activiteit beschikbaar is binnen het gevoeligheidspatroon van de *M. tuberculosis* stam van de bron patiënt, ii) het risico van M/XDR tuberculose bij de contactpersoon opweegt tegen het risico op bijwerkingen en iii) voldoende begeleiding om het optreden van bijwerkingen en het verzekeren van therapietrouw kan worden gegeven. Zie voor meer informatie de [Richtlijn Diagnostiek LTBI](#) en de [Leidraad preventie, diagnostiek, behandeling en zorg Rifampicine-resistente tuberculose](#).

4.4 Contactonderzoek rond patiënten met een co-infectie met hiv

Patiënten met een co-infectie van tuberculose en hiv zijn niet besmettelijker dan immuuncompetente tbc-patiënten [89,90]. Wel dient rekening gehouden te worden met het grotere risico op hiv-infectie bij gezinscontacten en immuungecompromitteerde (ziekenhuis)contacten. De WHO beveelt in een recente richtlijn voor landen met lage en gemiddelde inkomens aan gezinscontacten van hiv-geïnfecteerde tbc-patiënten behalve op tuberculose-infectie ook op hiv te screenen [74]. Een eventuele hiv-infectie heeft gevolgen voor de diagnostiek en de behandeling van tuberculose en tuberculose-infectie. In geval van een nieuw vastgestelde hiv-infectie bij iemand met tuberculose is snelle communicatie tussen behandelaar en GGD noodzakelijk. De tbc-afdeling van de GGD draagt zorg voor de coördinatie van en het overzicht over het contactonderzoek. De indicatiestelling tot het testen van gezinscontacten op hiv vindt in beginsel plaats op de GGD [91].

4.5 Contactonderzoek in kinderopvang en scholen

Contactonderzoek in scholen kan gecompliceerd zijn. Jonge kinderen en klasgenoten van infectieuze tuberculosepatiënten krijgen vaak een hogere prioriteit toegewezen, waardoor het contactonderzoek snel grootschaliger wordt opgezet. De ervaring leert dat bij uitbraken op scholen een aanzienlijk aantal contacten kunnen worden geïnfecteerd [92]. Echter, ook op scholen dient het onderzoek zo veel mogelijk bepaald te worden op grond van de daadwerkelijke mate van expositie (uren doorgebracht in de klas), hierbij rekening houdend met contacten die een grotere kans hebben op het ontwikkelen van tuberculose [92]. Goede informatie en communicatie over de te volgen procedure naar schoolleiding, ouders en het algemene publiek kunnen onnodige ongerustheid voorkomen.

4.6 Contactonderzoek in penitentiaire instellingen

De herziene richtlijn "[Tuberculose in detentie](#)" opsporing, behandeling en preventie van tuberculose in justitiële inrichtingen beschrijft de aanbevelingen voor de screening op actieve tuberculose van gedetineerden bij insluiting in de penitentiaire inrichting (PI). Tijdens het verblijf in de PI dienen gedetineerden bij klachten passend bij tuberculose opnieuw gescreend te worden.

Zie voor verdere informatie voor het beleid voor medewerkers het document "[Tuberculosescreeningsbeleid contactgroepen \(anders dan ziekenhuismedewerkers\)](#)" en "[Tuberculose bij arrestanten en gedetineerden; procedure voor arrestantenbewaarders en penitentiair medewerkers](#)". Bij het optreden van een besmettelijke tuberculose dient het contactonderzoek in de PI te worden uitgevoerd volgens de aanbevelingen in de richtlijn "[Tuberculose in detentie](#)".

4.7 Contactonderzoek rond veterinaire uitbraken van tuberculose

Overdracht van *M. bovis* en andere mycobacteriële infecties is mogelijk door aerogene [93,94]infectie of door consumptie van rauwe of ongepasteuriseerde zuivelproducten en vindt over het algemeen slechts op beperkte schaal plaats. Het onderzoek van humane contacten rond tuberculose bij dieren kan worden beperkt tot:

1. personen die ongepasteuriseerde zuivelproducten hebben geconsumeerd
2. personen die intensief contact hadden met het dier met afwijkingen in de longen of aan de uiers (boeren) [95]
3. personen die direct contact hebben gehad met het karkas (slachters) [96,97].

Het onderzoek onder de humane contacten zoals hierboven genoemd in groep 1 en 2 wordt alleen uitgevoerd als er onder de 1^e ring (de dieren) transmissie is aangetoond. Het contactonderzoek bij de betrokken mensen valt onder de verantwoordelijkheid van de GGD.

Regels voor het contactonderzoek onder dieren zijn vastgelegd in de voedsel en warenwet. De verantwoordelijkheid voor de uitvoering hiervan ligt bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA). Zie ook [Communicatieprotocol boviene tuberculose, RIVM](#)

Actieve tuberculose bij dieren/de veestapel wordt door de NVWA gemeld aan de betreffende GGD en vanwege vaak bovenregionale problematiek en de impact voor de Nederlandse landbouwsector ook aan LCI. LCI heeft in verband met de humane betrokkenheid vervolgens contact met KNCV Tuberculosefonds, die contact opneemt met de betreffende GGD voor eventuele ondersteuning en coördinatie.

Omgekeerd geldt, dat als er bij personen sprake is van tuberculose veroorzaakt door *M. bovis*, er aandacht moet zijn in het contactonderzoek voor mogelijke transmissie naar dieren. Indien er een reële transmissiekans is dient contact opgenomen te worden met de NVWA. De reden is dat *M. bovis* besmettingen bij dieren (meestal de veestapel) tot grote uitbraken kunnen leiden.

4.8 Contactonderzoek in het openbaar vervoer en vliegverkeer.

Personen die reizen met openbaar of groepsvervoer kunnen ook worden blootgesteld aan tuberculose [98–101]. Er is echter geen wetenschappelijk bewijs voorhanden dat transmissie op grote schaal plaatsvindt [98]. Gezien de aard van het openbaar vervoer is het veelal onmogelijk vast te stellen welke reizigers daadwerkelijk in contact zijn geweest met de indexpatiënt. Onderzoek van medereizigers kan in overweging genomen worden indien op grond van het onderzoek onder hoogprioriteit contacten de kans op transmissie reëel is en medereizigers geïdentificeerd kunnen worden.

Internationaal zijn richtlijnen opgesteld voor contactonderzoek rond besmettelijke tbc-patiënten in het luchtwegverkeer [102–105]. De CPT heeft de aanbevelingen van ECDC overgenomen, <https://www.kncvtbc.org/kb/7-3-risk-assessment-guidelines-for-infectious-diseases-transmitted-in-aircrafts/>.

De noodzaak om medereizigers te onderzoeken dient in overweging genomen te worden wanneer de patiënt in de 3 maanden voorafgaande aan diagnose heeft gereisd met een vlucht van langer dan 8 uur en het contactonderzoek onder de hoogprioriteit contacten transmissie heeft aangetoond.

Hiertoe wordt geadviseerd gebruik te maken van het netwerk van National Focal Points (NFP) zoals genoemd in de International Health Regulations (IHR). Indien in een contactonderzoek sprake is van een vlucht die voldoet aan de hierboven genoemde punten dan is het advies om bij binnenkomende vluchten contact op te nemen met GGD Kennemerland en bij uitgaande vluchten contact op te nemen met de voorwacht van de Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding (LCI) van het RIVM.

4.9 Grensoverschrijdende contactonderzoeken (internationaal)

Wanneer een indexpatiënt heeft gereisd in de maanden voorafgaande aan de diagnose, kan het voorkomen dat er contacten in het buitenland worden geïdentificeerd met een hoge kans op blootstelling. Ook deze contacten dienen te worden geïnformeerd en aangeraden zich op tuberculose of tbc-infectie te laten onderzoeken door de daartoe geëigende instantie, volgens de lokale richtlijnen voor contactonderzoek. Als het gaat om hoogprioriteit contacten in de eerste ring, kan dit advies veelal via de indexpatiënt worden doorgegeven. Wanneer transmissie is aangetoond onder hoogprioriteit contacten en het contactonderzoek dient te worden opgeschaald naar een lagere prioriteitgroep buiten Nederland, verdient het aanbeveling contact te leggen met de lokale instantie verantwoordelijk voor de uitvoer van het contactonderzoek en nadere afspraken te maken voor een gezamenlijke aanpak.

Hiertoe wordt geadviseerd gebruik te maken van het netwerk van National Focal Points (NFP) zoals genoemd in de International Health Regulations (IHR). Indien in een contactonderzoek sprake is grensoverschrijdende contacten is het advies om contact op te nemen met de voorwacht van de Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding (LCI) van het RIVM.

5. De rol van DNA-clustersurveillance

Om verspreiding van tuberculose te onderzoeken kan door de GGD naast het bron- en contactonderzoek ook gebruik worden gemaakt van de DNA-fingerprint typering. Deze techniek maakt het mogelijk om moleculaire clusters te identificeren en om laboratorium kruiscontaminaties vast te stellen. DNA-fingerprint typering is daarmee een hulpmiddel bij de bronopsporing [106]. Van elke in Nederland geïsoleerde *Mycobacterium tuberculosis* stam wordt een zogenoemde 'DNA-fingerprint' geproduceerd. Het Nationaal Tuberculose Referentie Laboratorium van het RIVM ontvangt hiervoor alle *M. tuberculosis*-complex isolaten van perifere laboratoria. Vanaf 1993 zijn verschillende genotyperingstechnieken gebruikt, allereerst de Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) typering, die in 2009 werd vervangen door de Variable Number Tandem Repeats (VNTR) typering. Per 1 januari 2019 is de VNTR-typering vervangen door Whole Genome Sequencing (WGS). WGS is nu de standaard typeringsmethode. Met WGS worden 4,4 miljoen baseparen van het *M. tuberculosis*-complex in kaart gebracht. Isolaten die een onderlinge afstand van ≤ 12 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) tot elkaar hebben behoren tot een cluster. Er bestaat een aanzienlijke kans dat er een epidemiologisch verband is tussen de tbc-gevallen in een cluster [107].

De WGS typeringsresultaten worden aan de GGD gemeld via Osiris-NTR. Met deze informatie onderzoekt de sociaal verpleegkundige of er epidemiologisch verband is met andere geclusterde patiënten (clusteronderzoek). Zo kunnen bekende en vermoede verbanden door WGS worden bevestigd of kan de GGD op het spoor gezet worden van nog onbekende verbanden. Soms kan WGS binnen een contactonderzoek laten zien naar wie en in welke contacten transmissie heeft plaatsgevonden. Vervolgpatiënten in het cluster met een onverwacht verband met een bronpatiënt kunnen het gevolg zijn van de onmogelijkheid om iedereen die blootgesteld is te identificeren en te onderzoeken, maar het kan ook wijzen op een nog onbekende transmissieketen. Vervolgpatiënten die (nog) niet bij het contactonderzoek in beeld of betrokken waren, kunnen aanleiding vormen om het contactonderzoek uit te breiden of te heropenen [108]. Bij de beslissing tot heropening van het contactonderzoek dienen dezelfde overwegingen in acht genomen te worden als bij de beslissing tot uitbreiding van het contactonderzoek.

Via WGS kunnen regionale uitbraken worden geïdentificeerd of het vóórkomen van transmissie onder bepaalde groepen in de bevolking in kaart worden gebracht [109,110]. Wanneer vervolgevallen zich blijven voordoen kan dit betekenen dat het conventionele contactonderzoek ontoereikend is geweest en dat andere maatregelen overwogen moeten worden, bijvoorbeeld een periodieke screening van de subgroep met een verhoogd risico zoals drugsverslaafden en dak- en thuislozen. DNA-fingerprint kan ook behulpzaam zijn om nosocomiale transmissie vast te stellen [111].

Indien het epidemiologisch verband tussen een index patiënt en het vervolggeval, bijvoorbeeld tussen een broer en een zus, niet wordt bevestigd door WGS kan er navraag worden gedaan bij het RIVM over het verschil in aantal SNPs. Indien er twee patiënten in hetzelfde WGS cluster worden gevonden met een tijdsinterval van minder dan twee jaar, definiëren we dit als recente clustering. Clusteronderzoek heeft in deze gevallen een hoge prioriteit om recente transmissie vast te stellen. Als het laatste tuberculosegeval in het cluster langer dan twee jaar geleden is, wordt dit beschouwd als niet-recente clustering en heeft clusteronderzoek een lagere prioriteit [112].

Daarnaast dient het clusteronderzoek hoge prioriteit te krijgen in situaties waar de bron nog niet is geïdentificeerd en kwetsbare groepen mogelijk nog steeds worden blootgesteld, of wanneer de gevolgen voor de betrokken contacten zeer ernstig zijn. Dit betreft in het bijzonder het optreden van tuberculose in instellingen, onder kwetsbare groepen en in geval van MDR-tuberculose.

6. Medisch ethische aspecten van contactonderzoek

Wilson en Jungner [113] benoemden in de jaren '60 van de vorige eeuw de belangrijkste medische ethische randvoorwaarden voor preventie en screening. Het contactonderzoek onder eersterings contacten van infectieuze tbc-patiënten voldoet aan de gestelde criteria. Voor wat betreft een evenredige balans tussen kosten en baten is het van belang dat opschaling van het contactonderzoek naar lagere prioriteitgroepen op geleide van de vastgestelde kans op transmissie plaatsvindt, zoals beschreven in 3.9.

De voor de tbc-bestrijding relevante medisch-ethische en juridische aspecten van bron- en contactonderzoek liggen op het gebied van de verantwoordelijkheden van de GGD bij registratie en uitwisseling van persoonsgegevens, het door de patiënt vrijgeven van informatie over contacten, het ongevraagd benaderen van contacten en de verplichting tot deelname aan onderzoek. Zoals reeds in de inleiding aangegeven is in de wet Publieke Gezondheidszorg opgenomen dat het college van B&W zorg draagt voor de uitvoering van de algemene infectieziektebestrijding, waaronder in ieder geval behoort het bestrijden van tuberculose, inclusief bron- en contactopsporing. Dit maakt dat er een wettelijke verplichting bestaat tot het doen van contactonderzoek. Daarnaast is er een vitaal belang voor de contacten. Zonder verstrekking van gegevens is het niet mogelijk om contacten te onderzoeken op het risico dat zij hebben gelopen, de wettelijke basis voor de gegevensverstrekking is hiermee gelegd. Deze wettelijke basis is nodig om te voldoen aan de eisen vanuit de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG).

Meer over deze aspecten is beschreven door de Gezondheidsraad (GR) in zijn rapport "Dwang en drang in de tuberculosebestrijding" [114] De "Juridische handreiking. Gegevensuitwisseling in de infectieziektebestrijding" [115] werkt deze aspecten uit voor de dagelijkse praktijk. In [Appendix III](#) worden enkele specifieke vragen belicht.

Summary

Source and Contact Investigation (SCI) is considered an important pillar in TB control and prevention [1]. SCI aims to early detect potential source patients and secondary TB patients and to prevent the development of TB disease among the contacts of patients with infectious TB, through tuberculosis preventive treatment (TPT). The prevention of morbidity and the emergence of new cases also interrupts the transmission chain of *M. tuberculosis*. Source and contact investigation therefore serve both an individual as a public health purpose.

This guideline describes the systematic approach to identify and prioritize contacts at risk for progression to tuberculosis to be examined for TB and TB infection. The guideline contains recommendations for risk assessment of the perceived infectiousness of the index-patient, the environmental factors that contribute to transmission and the vulnerability of the contacts, as well as tools to prioritize contacts for evaluation.

The guideline recommends to organize SCI according to the 'stone in the pond' principle, meaning that eligibility for evaluation of the contacts is determined by the infection prevalence among close and high priority contacts. When transmission is likely, it is recommended to scale up the contact-investigation to the next contact ring.

The guideline provides further recommendations on screening algorithms to detect TB infection and rule out active TB and for timing of the screening. Operational issues and dilemmas whether to scale up or stop SCI are described, as are recommendations and considerations for contact investigation in hospitals, congregate settings and during air travel. Ethical aspects and issues around safeguarding privacy and avoiding stigma regarding to contact investigation are addressed in the last chapter.

A tool to support decision making for scaling up for the epidemiological setting in The Netherlands is provided in the appendix.

Bijlagen

Afkortingenlijst

- Appendix I** Verpleegkundig stappenplan
Praktische aspecten van de uitvoering van contactonderzoek
- Appendix II** Methode voor berekening van de verwachte achtergrondprevalentie in de onderzochte populatie
- Appendix III** Medische en juridische aspecten van BCO
- Appendix IV** Verantwoordelijkheden bij tuberculosecontactonderzoek

Appendix I Stappenplan

Doelen

- Transmissie van tuberculose is voorkomen.
- De mogelijke bron is bekend.
- Contacten zijn geïdentificeerd, geïnformeerd en indien nodig getest op een LTBI, dan wel actieve ziekte.

Subdoelen

- Infectieuze periode van patiënt is bekend.
- Verblijfplaatsen patiënt tijdens infectieuze periode zijn bekend.
- Contacten van patiënt en intensiteit van de blootstelling in infectieuze periode zijn bekend.
- Contacten met klachten passend bij tuberculose zijn bekend.
- Contacten met een verhoogde kans op ontwikkeling van tuberculose in de 1^e en de eventueel daaropvolgende ringen zijn bekend.

Stap 1 Verzamelen van informatie

1.1 Contact met behandelend arts

Bij melding van een nieuwe tuberculosepatiënt, veelal door de behandelend arts worden tevens gegevens verzameld die van belang zijn voor de indicatiestelling en de organisatie van het BCO:

- Start/verloop episode van de (hoest)klachten
- Uitslagen patiëntmateriaal (sputum, spoelvloeistof longen of maaginhoud (bij BAL)) ([zie paragraaf 3.3 uit de richtlijn BCO](#))
- Datum van isolatie ziekenhuis/thuis
- Genomen preventieve maatregelen
- Is er een relatie met een risicogroep voor tuberculose
- Is er sprake van hiv of overige immuun incompetentie

De tbc-arts én de sociaal verpleegkundige tuberculosebestrijding bepalen, mede op basis van de verkregen informatie van de behandelend arts, of een BCO is geïndiceerd. ([zie fig. 3.1.a en 3.1.b uit de richtlijn BCO](#))

1.2 Interview met de indexpatiënt

Zo spoedig mogelijk, doch binnen 1-3 werkdagen na melding van een nieuwe tuberculosepatiënt, dient er een persoonlijk gesprek met de patiënt plaats te vinden. Er wordt gebruik gemaakt van de [Verpleegkundige Anamnese Lijst \(VAL\)](#)

- a. Neem voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van infectie (FFP2-mondneusmasker), instrueer patiënt ten aanzien van hoesthygiëne en leefregels. Overhandig eventueel de folder "[Hoesthygiëne en leefregels bij open tuberculose](#)".
- b. Geef de patiënt uitleg over de transmissiewijze van de tuberculosebacterie en vervolgens over doel, beleid, opbouw en belang van bron- en contactonderzoek.
- c. Benadruk de vertrouwelijkheid van de te verkrijgen informatie.
- d. Laat de folder "[Tuberculose en contactonderzoek](#)" achter bij de patiënt en/of verwijst naar de website.
- e. Verzamel informatie over de factoren die een indicatie geven van de duur van de infectieuze periode ([zie paragraaf: 3.3 uit de richtlijn BCO](#))
- f. Identificeer contacten van de patiënt
- g. Verzamel informatie over de omgeving waarin de contacten plaatsvonden en transmissierisico bestond ([zie Tabel: 3.4.a en 3.4.b uit de richtlijn BCO](#))
- h. Leg vast hoelang, hoe vaak en hoe intensief de contacten zijn blootgesteld aan de patiënt toen hij/zij besmettelijk was.
- i. Identificeer, zo mogelijk, contacten met bij tuberculose passende klachten of met een verhoogde kans op ontwikkelen van tuberculose indien geïnfecteerd.

1.3 Bezoek locaties diverse settings

Risico-inventarisatie tijdens bezoek aan het huis, werkplek en andere plaatsen waar de index veel tijd doorbracht, gedurende de besmettelijke periode. Indien nodig wordt ook bij brononderzoek bezoek gebracht aan een setting waar mogelijk transmissie kan hebben plaatsgevonden.

- a. Benadruk de vertrouwelijkheid van de te verkrijgen informatie.
- b. Geef de contacten, leidinggevend en andere betrokkenen uitleg over de transmissiewijze van de tuberculosebacterie en over het doel en beleid/opbouw/belang van het onderzoek.
- c. Leg aanvullende informatie op interview en medische anamnese vast.
- d. Signaleer contacten met symptomen van tuberculose.
- e. Verzamel informatie over de omgeving waarin de contacten plaatsvonden en transmissierisico bestond ([zie Tabel: 3.4a en 3.4b uit de richtlijn BCO](#))
- f. Identificeer, zo mogelijk, contacten met bij tuberculose passende klachten of met een verhoogde kans op ontwikkelen van tuberculose indien geïnfecteerd.
- g. Overleg bij grotere groepen van contacten met lijnverantwoordelijken over:
 - communicatie naar betrokkenen bijv. voorlichtingsbijeenkomsten
 - publiciteit (rolverdeling)
 - aanleveren van NAW gegevens

De tbc-arts en de sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding bepalen, mede op basis van de verkregen informatie van de behandelend arts, de patiënt en de setting hoe het contactonderzoek zal worden uitgevoerd. Indien een omvangrijk deel van het contactonderzoek moet worden uitgevoerd door een andere GGD, omdat bv. werksituatie zich bevindt in een andere regio, wordt deze GGD bij de besluitvorming betrokken.

- h. Overleg met de deskundige infectiepreventie, tbc-coördinator en/of arbo-arts van het ziekenhuis over noodzaak en opzet van het contactonderzoek in geval van verblijf van de patiënt in het ziekenhuis, ten tijde van de besmettelijke periode.

Stap 2 Planning en organisatie bron- en contactonderzoek

In het team van de GGD, waarin minimaal een sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding, een tbc-arts en een MTM-er zitting hebben, wordt een planning gemaakt van het contactonderzoek en het te volgen beleid vastgesteld. Hierbij wordt duidelijk:

- Welke personen maken onderdeel uit van de 1^e ringscontacten, vindt het onderzoek in 1 of 2 rondes plaats ([zie Tabel 3.6. uit de richtlijn BCO](#)), welk onderzoek krijgen zij ([zie aanbeveling 3.7 uit richtlijn BCO](#)), waar wordt het onderzoek uitgevoerd.
- Welke personen maken onderdeel uit van **kwetsbare** 2^e ringscontacten, vindt het onderzoek in 1 of 2 rondes plaats ([zie Tabel 3.6. uit de richtlijn BCO](#)), welk onderzoek krijgen zij ([zie aanbeveling 3.7 uit richtlijn BCO](#)), waar wordt het onderzoek uitgevoerd.
- Welke personen maken onderdeel uit van de overige 2^e ringscontacten, welk onderzoek krijgen zij ([zie aanbevelingen 3.7 BCO richtlijn](#)), waar wordt het onderzoek uitgevoerd.

Aan de hand van de aldus verkregen informatie wordt een (digitale) contactlijst opgesteld, met een prioriteitsindeling ([zie Tabel 3.6 uit de richtlijn BCO](#)) op basis van de verkregen informatie over:

- transmissierisico
- contacten met een hogere prioriteit ([zie Tabel 3.5.a en 3.5.b uit de richtlijn BCO](#))

Leg het te volgen beleid inzake het contactonderzoek vast in het digitale systeem op de afgesproken manier.

CAVE: Als er informatie beschikbaar komt over resistentie van de bron-patiënt dient dit te worden gedeeld met de organisaties die het contactonderzoek uitvoeren (andere GGD'en en eventueel ziekenhuizen/arbodiensten), in verband met de gevolgen voor geïnfecteerden.

Stap 3 Uitvoering van het contactonderzoek

3.1 Oproepen van de 1^e ring

De contacten in de 1^e ring worden binnen 3 – 7 dagen schriftelijk dan wel mondeling geïnformeerd over de wijze waarop het onderzoek zal worden uitgevoerd. Omdat het van belang is kwetsbare contacten én personen met klachten passend bij tuberculose vroegtijdig te identificeren, wordt de contacten in de oproepbrief gevraagd een gezondheidsvragenlijst in te vullen, en deze zo spoedig mogelijk te retourneren naar de GGD of mee te brengen op de afspraak.

3.2. Onderzoek van de 1^e ring

Onderzoek de geïdentificeerde contacten in volgorde van prioriteit ([zie aanbevelingen BCO richtlijn 3.6 en 3.7](#)).

3.3 Evaluatie

Het team van de GGD, waarin minimaal een sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding en een tbc-arts zitting hebben, evalueert periodiek (=na afloop van het onderzoek in de betreffende prioriteitsgroep c.q. ronde) het verloop van het onderzoek. Betrek daarbij tevens de eventuele resultaten van ketenpartners (bv. deskundige infectiepreventie) en/of onderzoek uitgevoerd bij andere GGD'en.

De stappen zijn (in chronologische volgorde):

- a. Evalueer de onderzoeksresultaten nadat de 1^e ringscontacten in de 1^e ronde zijn onderzocht. Dekkingsgraad (opkomst) en infectieprevalentie (opbrengst) dienen daarbij te worden beoordeeld op de kans dat transmissie naar contacten is opgetreden. ([zie paragraaf 3.10](#) en [Appendix II uit de richtlijn BCO](#))
- b. Identificeer niet verschenen contacten en motiveer hen alsnog voor onderzoek te komen.
- c. Indien transmissie is aangetoond in deze groep dient het contactonderzoek te worden uitgebreid naar kwetsbare 2^e ringscontacten.
Identificeren, informeren/oproepen van 2^e ringscontacten (volgens zelfde procedure als genoemd bij 3.1., Oproepen van de 1^e ring) voor onderzoek.
- d. Evalueer de onderzoeksresultaten nadat de 1^e ringscontacten in de 2^e ronde zijn onderzocht. Dekkingsgraad (opkomst) en infectieprevalentie (opbrengst) dienen daarbij te worden beoordeeld op de kans dat transmissie naar contacten is opgetreden. ([zie paragraaf 3.10](#) en [Appendix II uit de richtlijn BCO](#))
- e. Identificeer niet verschenen contacten en motiveer hen alsnog voor onderzoek te komen.
- f. Indien transmissie is aangetoond in de hoogste prioriteitsgroep dient het contactonderzoek indien mogelijk te worden uitgebreid naar lagere prioriteitsgroepen.
Oproepen van overige 2^e ringscontacten voor onderzoek, conform stap 3.2.
- g. Indien geen transmissie is aangetoond in de hoogste prioriteitsgroep die qua omvang en samenstelling voldoende representatief is voor de groep at risk wordt besloten tot stoppen met contactonderzoek. Hiervan de reeds geïnventariseerde en geïnformeerde 2^e ringscontacten op de hoogte stellen. ([zie paragraaf 3.10 richtlijn BCO](#))
- h. Volg verder de procedure vanaf d. voor het eventuele onderzoek van lagere prioriteitsgroepen.

Besluit tot uitbreiding of stoppen na afsluiten onderzoek van actuele ring, in overleg met eventuele ketenpartners en andere betrokken GGD'en.

Als contactonderzoek uitgebreid moet worden naar niet duidelijk afgrensbare groepen óf als er sprake is van veel maatschappelijke onrust kan het noodzakelijk zijn om over te gaan tot een crisisaanpak, met inzet van het Outbreak Management Team (OMT) ([zie paragraaf 3.13 richtlijn BCO](#))

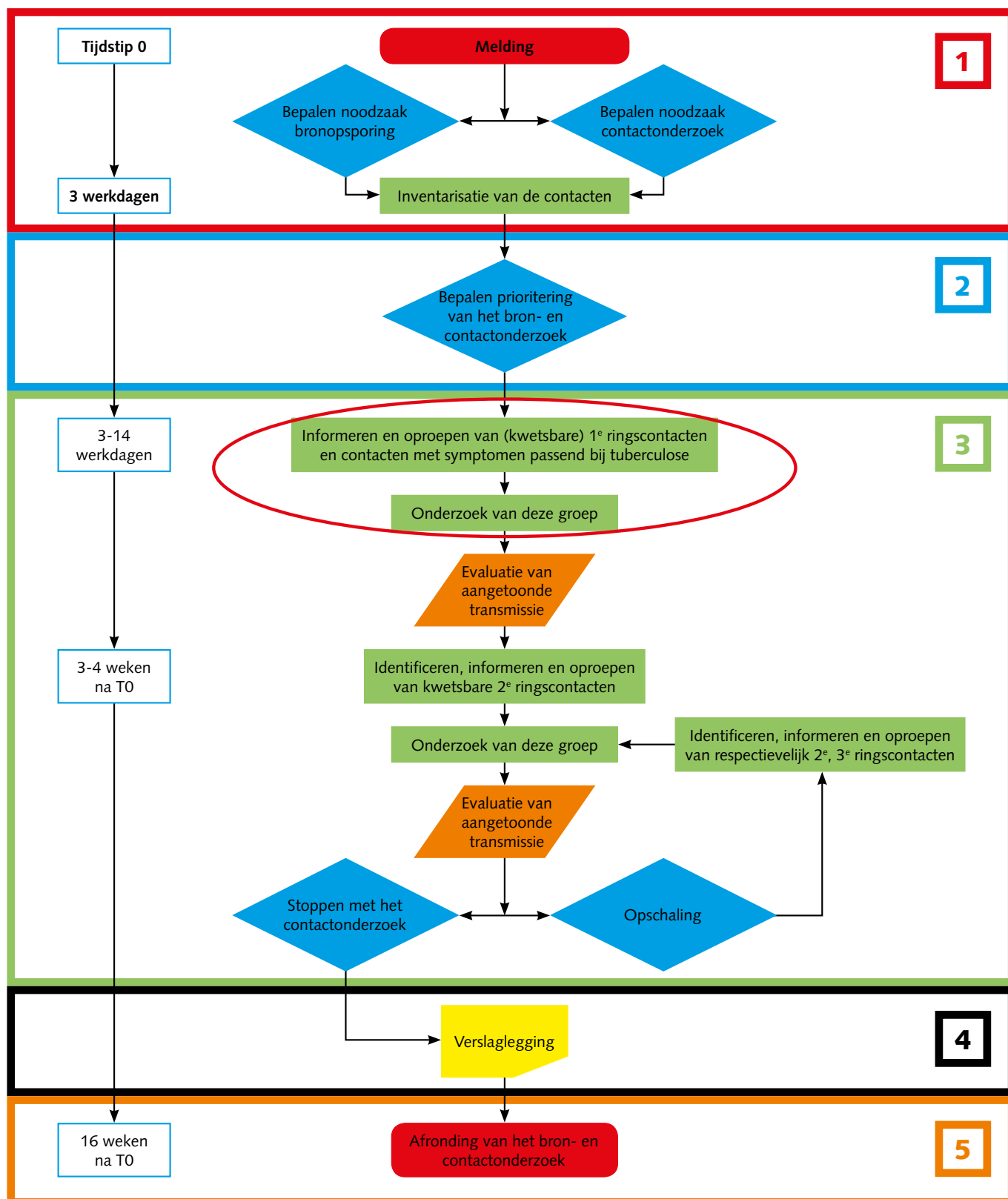
Stap 4 Resultaten en verslaglegging BCO

- a. Registreer en motiveer genomen besluiten rondom het contactonderzoek in het digitale systeem op de afgesproken wijze.
- b. Maak een samenvattend verslag van de resultaten (dekkingsgraad en opbrengst in de verschillende prioriteitsgroepen) en de overwegingen om het BCO af te sluiten.
- c. Informeer met dit verslag de direct verantwoordelijken, zoals bijvoorbeeld de huisarts en andere betrokken medische professionals zoals de klinisch behandelend arts, de tbc-coördinator, deskundige infectiepreventie en de bedrijfsarts ([zie paragraaf 3.11 richtlijn BCO](#))

Stap 5 Afsluiten BCO

- a. Rapporteer resultaten van het contactonderzoek via het Nederlands Tuberculose Register (OsirisNTR) aan het RIVM
- b. Sluit het contactonderzoek administratief af in het digitale systeem volgens de afgesproken manier.

Stroomschema



Appendix II Methode voor berekening van de verwachte achtergrondprevalentie in de onderzochte populatie

Vergelijking met de achtergrondprevalentie van infectie met *M. tuberculosis*

De achtergrondprevalentie van tbc-infectie bij in Nederland geboren personen is voor personen geboren na 1960 kleiner dan 2% (zie Tabel). Ingeval van personen geboren na 1970 geeft één enkele geïnfecteerde op een groep van 100 personen al een overschrijding van de verwachte achtergrondprevalentie. Het berekenen van een naar leeftijd gewogen verwachte achtergrondprevalentie is daarom alleen zinvol in grote groepen met veel personen geboren voor 1970. Wel is het zinvol onderscheid te maken tussen in Nederland en in endemische gebieden geboren personen/ of personen die langere tijd in endemische gebieden hebben gewoond (zie Tabel).

Geschatte tbc-infectieprevalentie in Nederland in 2018

In Nederland geboren personen [116,117]		Niet in Nederland geboren personen [116–118]			
Geboortjaar	Prevalentie van LTBI *	Leeftijd in jaren	Incidentie land van herkomst per 100.000 **	Prevalentie van LTBI #	
				THT≥10 mm	IGRA-positief
2010	<0,1%	<18	<100	10%	4%
2000	0,2%				
1990	0,3%		≥100	14%	8%
1980	0,5%	18-24	<100	24%	9%
1970	0,9%				
1960	1,8%		≥100	32%	19%
1950	5%	25-60	≥100	47%	19%
1940	16%				
1930	41%		<100	49%	27%
1920	70%	≥60	onbekend		

* De weergegeven geschatte infectieprevalentie van LTBI in Nederland is gebaseerd op een extrapolatie onder Nederlandse mannen met een tuberculinehuidtest (THT) van ≥10mm ten tijde van de keuring voor de verplichte militaire dienst (2). In de periode na 1990 is het jaarlijkse infectierisico op 0,01% geschat.

** Niet Westerse landen: geschatte incidentie volgens WHO.

LTBI op basis van positieve interferon gamma assay (IGRA)

Het vergelijken van de gevonden infectieprevalentie met de te verwachten infectieprevalentie gaat als volgt. Per contactring dient de prevalentie van geïnfecteerde personen als volgt te worden berekend:

1. Bereken per bevolkingsgroep het percentage geïnfecteerden in de contactring:

Stel het aantal contacten vast die in de betreffende ring zijn onderzocht en van wie de uitslag bekend is.

Stel het aantal contacten vast bij wie tuberculose of een tbc-infectie is vastgesteld.

Deel het aantal contacten bij wie tuberculose of een tbc-infectie is vastgesteld door het totale aantal contacten en vermenigvuldig dit met 100.

$$\frac{\text{Het aantal contacten met een actieve tuberculose en / of positieve IGRA}}{\text{Het totaal aantal met THT en/of IGRA onderzochte personen}} \times 100\% = \quad \%$$

2. Bereken de te verwachten infectieprevalentie:

Bereken het 'gewogen gemiddelde' in de contactring ([zie hiervoor Excel-hulpmiddel](#)) (! Let op: voor deze link dient u te zijn ingelogd in mycpt):

Splits de groep contacten op in de bevolkingsgroepen c.q. leeftijdsgroepen (zie Tabel).

Bereken het percentage contacten in iedere groep, vermenigvuldig dit met de te verwachten infectieprevalentie en tel deze percentages bij elkaar op.

De uitkomst is de te verwachten infectieprevalentie voor deze contactgroep.

3. Besluit of het contactonderzoek op basis van de cijfers naar de volgende ring uitgebreid moet worden.

- De gevonden infectieprevalentie onder contacten is kleiner of vrijwel gelijk aan de verwachte prevalentie in de populatie.

! Dit is een belangrijke reden om het contactonderzoek stop te zetten.

- Personen met tuberculose zijn vastgesteld, van wie waarschijnlijk is dat zij door de bron zijn geïnfecteerd.
óf

Bij kinderen < 5 jaar is een infectie vastgesteld, van wie waarschijnlijk is dat zij door de bron zijn geïnfecteerd.

óf

De infectieprevalentie onder de onderzochte contacten is duidelijk groter dan de verwachte prevalentie in deze populatie.

! Uitbreiding naar de volgende ring moet overwogen worden.

4. Bekijk de volgende ring en beslis of uitbreiding nog zinvol is.

Bij een goede indeling van de contactringen naar mate van expositie is het aannemelijk dat het infectierisico de helft of lager is dan het infectierisico in de voorgaande ring. Dat betekent dat het aantal gevallen dat kan worden toegewezen aan recente transmissie gehalveerd wordt en het aantal geïnfecteerden dat toegewezen wordt aan 'eerdere infectie' relatief toeneemt in een volgende ring.

Daarom moeten naast het in acht nemen van de resultaten van het onderzoek in de voorgaande ringen ook de volgende overwegingen worden gemaakt:

- Is er nog een ring met contacten samen te stellen die een reële kans op transmissie hebben? (*Het kan voorkomen dat er geen mogelijke contactpersonen meer aanwijsbaar zijn*);
- Welke proportie van de contacten in een volgende ring met een tbc-infectie zal naar verwachting nog kunnen worden toegeschreven worden aan infectie door de indexpatiënt? (*Wanneer meer dan de helft van de contacten met een tbc-infectie moet worden toegeschreven aan de verwachte achtergrondprevalentie wordt verder opschalen van het contactonderzoek niet (kosten)effectief beschouwd. Ook hiervoor kan het Excel hulpmiddel worden gebruikt.*)

Appendix III Medisch ethische en juridische aspecten

Medisch ethische en juridische aspecten: Praktische vraagstukken

De GGD krijgt voor het uitvoeren van bron- en contactonderzoek de beschikking over medische en sociale gegevens van personen op grond van zijn publieke taak en verantwoordelijkheid om de volksgezondheid te beschermen. Bevoegdheid en voorwaarden om op grond van deze “bijzondere” persoonsgegevens actie te ondernemen en ze eventueel met anderen te delen zijn vastgelegd in een aantal wetten: de Wet publieke gezondheid (Wpg) en de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG). Als de GGD-arts behandelaar is, geldt bovendien de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (Wgbo).

De algemene regel is:

1. Voor, in het kader van bron- en contactopsporing, het verzamelen van tot personen herleidbare (medische) gegevens moet een GGD-arts altijd een legitimatie in een wet (zijn publieke taak) aan kunnen wijzen. Bij het bestaan van (mogelijke) transmissie van tuberculose is deze legitimatie gegeven in de Wet publieke gezondheid. Het beschikken over de gegevens is een basisvoorwaarde om te kunnen voldoen aan de wettelijke taak en er is dan ook geen toestemming nodig van de betreffende personen. [119]
2. De gegevens dient de GGD geheim te houden, tenzij wetgeving expliciet bepaalt dat deze geheimhouding doorbroken mag worden.
 - De GGD mag informatie aan derden verstrekken voor zover dit noodzakelijk is voor het adequaat uitvoeren van zijn taak (bescherming van de volksgezondheid). Dat wil zeggen dat de GGD verplicht is om informatie te verstrekken als er sprake is van een direct gevaar voor de volksgezondheid dat alleen afgewend kan worden door hierover te informeren.
 - De door de GGD verzamelde gegevens zijn door derden niet opvraagbaar middels een beroep op de Wet openbaarheid van bestuur voor zover het om tot personen herleidbare gegevens gaat of als het gegevens betreft die tot onevenredige benadeling van de betrokken personen of instellingen kunnen leiden.
 - De behandelend arts dient op verzoek van de GGD alle medische en sociale gegevens te verstrekken die hij over de patiënt kent, wanneer dit voor de bestrijding relevant is (art. 30 Wpg).
 - Informatie ontleend aan nader onderzoek op het pathogeen (DNA-fingerprint/ clusteronderzoek) wordt door de GGD uitsluitend in op personen herleidbare vorm gedeeld met derden, indien afwending van gevaar voor de volksgezondheid dit vereist. In het dossier van de patiënt wordt eventuele clustering alleen in algemene zin vermeld, zonder dat derden herkenbaar zijn.
 - De wettelijke maximale bewaartermijn van persoonsgegevens die verzameld zijn in het kader van bron- en contactopsporing (Wet publieke gezondheid) is 5 jaar. Voor gegevens die onderdeel uitmaken van een medisch dossier geldt dat deze levenslang bewaard dienen te blijven. Het betreft hier uitslagen van positieve IGRA's, THT > 5 mm, afwijkende thoraxfoto en gegevens van personen die behandeld worden voor een LTBI of actieve tuberculose, conform de eisen zoals opgesteld in de [Richtlijn archivering tuberculose](#)
 - Wanneer een persoon gebruik maakt van het recht op inzage van zijn medisch dossier, dient alle informatie over derden hieruit verwijderd te worden.
3. Anonimiseren van gegevens uit bron- en contactonderzoek staat gelijk aan vernietiging (5 jaar na afsluiting van het onderzoek). In geanonimiseerde vorm kunnen deze gegevens ook na de termijn van 5 jaar gebruikt worden voor onderzoek en statistiek ten behoeve van de volksgezondheid.

Mag de patiënt verplicht worden informatie over zijn contacten vrij te geven?

De Gezondheidsraad stelt dat de tbc-patiënt een morele verantwoordelijkheid heeft ten opzichte van zijn omgeving. Idealiter waarschuwt de bronpatiënt zijn contactpersonen en melden deze zich vervolgens zelf bij de GGD. In de praktijk neemt de GGD meestal de organisatie op zich. Er bestaat geen wettelijke plicht om medewerking te verlenen

aan bron-of contactopsporing. Volgens de GR is overreden - dat wil zeggen drang, maar geen dwang - van de indexpatiënt gerechtvaardigd om informatie te geven over zijn contacten [114]. De GGD geeft zonder toestemming van de indexpatiënt aan de contacten de identiteit van de indexpatiënt niet prijs, maar absolute anonimiteit is niet altijd te garanderen. Daarom hoort de GGD de indexpatiënt te informeren over de kans op herkenning en toestemming te vragen voor de contactopsporing. Geeft de index geen toestemming dan kan de GGD volgens de GR geen contactopsporing doen, tenzij de anonimiteit werkelijk gewaarborgd kan worden. In dit laatste geval kan het ertoe leiden dat aan meer mensen dan nodig een medisch onderzoek wordt aangeboden. De GGD dient hier een zorgvuldige afweging te maken en soms te volstaan met het geven van algemene voorlichting. Uitzondering geniet de situatie waarin de identiteit van een contact of contacten bekend is, de index geen toestemming geeft, maar ernstige schade aan individuele of volksgezondheid aanwijsbaar dreigt, zoals bijvoorbeeld in geval van immuungecompromitteerde contacten of anderszins kwetsbare situaties. Dan is sprake van een conflict van plichten en kan doorbreken van de zwijgplicht noodzakelijk zijn. Maar er dient dus altijd een afweging gemaakt te worden tussen de verantwoordelijkheid van de GGD om de volksgezondheid te beschermen en de bescherming van de privacy van de betrokken indexpatiënt.

Is het belang van contacten voldoende groot om hen ongevraagd te benaderen?

Het recht om niet te weten is bij deze vraag in het geding. De hulpverlener, die de wil van de betrokkene niet kent en een afweging maakt, streeft naar het voorkomen van schade bij de contacten. De enige mogelijkheid daartoe is het inlichten van de contactpersoon. De GR acht het belang van de informatie voldoende groot om te veronderstellen dat de betrokkene deze wil verkrijgen. Bij het verzamelen en vastleggen van persoonsgegevens over contactpersonen buiten hen om moet hun privacy worden gerespecteerd. Dit is een registratie in de zin van de AVG. Het bestaan van deze registratie dient zo spoedig mogelijk aan de betrokkenen kenbaar gemaakt te worden.

Om het identificeren van contacten mogelijk te maken indien een patiënt zelf niet volledig op de hoogte is, kan door de GGD een autorisatiebesluit bij het ministerie van Buitenlandse Zaken worden aangevraagd. Hierdoor is het mogelijk om contacten te zoeken die woonachtig zijn op een bepaald adres.

Mag een contact verplicht worden om aan het contactonderzoek deel te nemen/zich te laten onderzoeken? Hoe zit dit bij bronopsporing?

De Gezondheidsraad maakt onderscheid tussen bronopsporing en contactonderzoek. Dwang of drang ten behoeve van diagnostisch onderzoek is op grond van de Wet publieke gezondheid toelaatbaar als er een gevaar voor overbrenging van tuberculose bestaat. In de praktijk betekent dit dat alleen in geval van een klinisch beeld dat een aanwijsbaar vermoeden geeft op een tuberculosebesmetting met gevaar voor anderen, op grond van de wet een verplichting opgelegd kan worden om zich te laten onderzoeken. Het meewerken aan onderzoek in het kader van contactopsporing is in beginsel de eigen verantwoordelijkheid en keuze van de betrokkene. De deelname aan screening op infecties dient dus als stelregel vrijwillig te zijn.

Appendix IV Verantwoordelijkheden rond BCO in de context van de wetgeving

1 De verantwoordelijkheid van de GGD en de gemeente

Na melding beoordeelt de GGD de casus. In overleg bepalen deskundigen als de sociaal verpleegkundige en de tuberculosearts het transmissierisico, welke groep(en) tot welke ring behoren en wie direct onderzocht moeten worden.

Formeel dient bij elke aangifte de burgemeester geïnformeerd te worden. In de praktijk zijn lokaal en regionaal afspraken gemaakt over wat, op welk moment, aan wie, al dan niet standaard gemeld wordt. Indien daartoe aanleiding is, zal de directeur van de GGD de casus aan de burgemeester doorgeven, met daarbij vermeld om welk risico van infectie het gaat en welke interventies zijn of worden opgestart. Op deze manier kan de eindverantwoordelijkheid van de burgemeester, die de uitvoering heeft gedelegeerd aan de GGD, gedragen worden. Het besluiten tot het uitvoeren van een contactonderzoek is een bevoegdheid die direct bij de GGD ligt.

De GGD neemt op basis van de protocollen en het advies dat de sociaalverpleegkundige in samenspraak met de tuberculosearts heeft geformuleerd de benodigde maatregelen ten aanzien van de gekozen interventie en de opschaling van het contactonderzoek. Zij handelt de meeste contactonderzoeken af op het niveau van de afdeling tbc-bestrijding van een GGD.

Bij onderzoeken waarbij een zeer groot aantal te onderzoeken contacten en/of veel publieke en media-aandacht verwacht wordt, zal de directeur van tevoren de burgemeester informeren. Meestal beslist de burgemeester op advies van de tuberculosedeskundigen en de GGD-directeur, eventueel nadat dezen het OMT-TBC (zie onder) hebben geraadpleegd, om het onderzoek te laten uitvoeren door de GGD alleen. Slechts bij uitzondering zal hij gebruik maken van de mogelijkheden tot opschaling voor multidisciplinaire coördinatie, afstemming en besluitvorming, zowel bestuurlijk als operationeel, zoals omschreven in het GROF.

2 De verantwoordelijkheid van de rijksoverheid en nationale tuberculoseadviesorganen

Op grond van de geldende wet- en regelgeving is er formeel geen rol voor de rijksoverheid bij de feitelijke bestrijding van infectieziekten, dus ook niet bij tuberculose-BCO. Wel zijn er een rol als toezichthouder en een rol bij het in stand houden van een landelijke ondersteuningsstructuur opgenomen als rijkstaken. Daarnaast oefent de rijksoverheid invloed uit via de wet BIG, en de HKZ (Harmonisatie Kwaliteitsbeoordeling in de Zorgsector).

2.1 Regionale structuur

De meeste contactonderzoeken worden op het niveau van de afdeling tbc-bestrijding van een GGD afgehandeld. Wanneer er bijzondere problemen spelen, bijvoorbeeld een lastige multiresistente (MDR) tuberculosecasus, een gedwongen isolatie, of wanneer de context bijzonder is (een alsmear groeiend cluster, een omvangrijk contactonderzoek, dilemma's bij het al dan niet uitbreiden van een contactonderzoek) zal met collega's in de eigen regio worden overlegd. Formeel betreft het hier overleg in het regionaal artsen- en verpleegkundigenoverleg tuberculosebestrijding. Regionaal tuberculose consulenten, tuberculose consulenten van klinische centra, tuberculose coördinator Clb of consulenten van KNCV Tuberculosefondsen kunnen hierbij worden geconsulteerd.

2.2 Landelijke structuren [120]

De afdeling Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI) van het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb) is onderdeel van het RIVM. LCI adviseert professionals in de openbare gezondheidszorg, draagt zorg voor crisismanagement bij het optreden van (potentiële) uitbraken en stelt richtlijnen op voor alle betrokkenen in de infectieziektebestrijding. Op het gebied van tuberculosebestrijding zijn deze taken tevens belegd bij KNCV Tuberculosefondsen en de Commissie voor Praktische tbc-bestrijding (CPT).

Het BAO (Bestuurlijk Afstemmings Overleg) is op het gebied van infectieziekten het directe adviesorgaan van de Minister van VWS bij (dreigende) crisis. Het doel van het BAO is vooral afstemming te verkrijgen tussen lokale en nationale maatregelen bij een infectieziektecrisis van bovenregionale omvang. Bij een zeer grote tuberculosegroepsinfectie is het mogelijk dat het Outbreak Management Team (OMT – zie onder) en het BAO de bovenbeschreven rol gaan invullen. Dat laat onverlet dat wettelijk gezien de verantwoordelijkheid en aansprakelijkheid geheel bij de gemeente blijft liggen. Juridisch hebben de besluiten van het BAO de status van een zwaarwegend advies.

2.3 Outbreak Management Team TBC

Het Outbreak Management Team (OMT) Tuberculose, het landelijk 'OMTTBC', gekoppeld aan het Bestuurlijk Afstemmings Overleg (BAO) kan bijeen worden geroepen rondom een tuberculosevraagstuk, indien de problematiek gecompliceerd is, grootschalig is of om bestuurlijke verankering in het BAO vraagt. Het bestaat uit enkele vaste deelnemers en personen die afhankelijk van het probleem uitgenodigd worden. De vaste deelnemers zijn:

- directeur Clb, voorzitter,
- hoofd LCI, secretaris,
- voorzitter CPT,
- consulent KNCV Tuberculosefonds,
- arts tuberculosebestrijding uit de regio in kwestie,
- sociaalverpleegkundige uit de regio in kwestie,
- regionale tuberculose consulent RIVM uit de regio in kwestie.

Alle leden van het OMT-TBC mogen vragen een OMT bijeen te roepen rond een tuberculosevraagstuk. Zij brengen dit verzoek in bij het secretariaat van LCI. Het besluit tot bijeenroepen van een OMT is de verantwoordelijkheid van de voorzitter. Het feitelijk bijeenroepen van het OMT-TBC geschiedt altijd door LCI, in opdracht van de voorzitter.

Redenen voor bijeenroepen van een OMT-TBC kunnen zijn:

- De omvang van het probleem maakt een landelijke ondersteuning van het te kiezen beleid zinvol, onder meer vanwege de te verwachten media-aandacht.
- Het probleem is 'nieuw' of gecompliceerd en verdient als zodanig een landelijke weging van relevante factoren.
- Ontbreken van consensus in de regio.
- Noodzaak tot bestuurlijke verankering van inhoudelijke adviezen.

Wanneer de afdeling tbc-bestrijding van de GGD in overleg met de burgemeester multidisciplinaire opschaling van een contactonderzoek overweegt, zal het OMT-TBC standaard om advies gevraagd worden.

Na iedere bijeenkomst van het OMT wordt door de voorzitter advies uitgebracht aan (de voorzitter van) het Bestuurlijk Afstemmingsoverleg (BAO) met het oog op de bestuurlijke verankering.

Referenties

- [1] Hwang TJ, Ottmani S, Uplekar M. A rapid assessment of prevailing policies on tuberculosis contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis* 2011;15:1620–3. doi:10.5588/ijtld.11.0222.
- [2] Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012. doi:09031936.00070812 [pii]10.1183/09031936.00070812.
- [3] Cavalcante SC, Durovni B, Barnes GL, Souza FB, Silva RF, Barroso PF, et al. Community-randomized trial of enhanced DOTS for tuberculosis control in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:203–9.
- [4] Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: A European consensus. *Eur Respir J* 2010;36:925–49. doi:10.1183/09031936.00201609.
- [5] Migliori GB, Sotgiu G, Rosales-Klitz S, van der Werf MJ. European Union standard for tuberculosis care on treatment of multidrug-resistant tuberculosis following publication of the new World Health Organization recommendations. *Eur Respir J* 2018;52. doi:10.1183/13993003.01617-2018.
- [6] Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. vol. 54. 2005/12/17. 2012, World Health Organisation; Geneva: 2005. doi:rr5415a1 [pii].
- [7] WHO. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva: 2012.
- [8] Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1091–7.
- [9] Disease IUAT and L. Desk guide for the diagnosis and management of tuberculosis in children. Paris, France: 2010.
- [10] International standards for tuberculosis care. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:43–7.
- [11] Slump E. Tuberculose in Nederland 2010. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds; 2011.
- [12] Flavin RJ, Gibbons N, O'Briain DS. *Mycobacterium tuberculosis* at autopsy--exposure and protection: an old adversary revisited. *J Clin Pathol* 2007;60:487–91. doi:jcp.2005.032276 [pii]10.1136/jcp.2005.032276.
- [13] Vynnycky E, Fine PE. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol* 2000;152:247–63.
- [14] Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131–8.
- [15] Hutton MD, Stead WW, Cauthen GM, Bloch AB, Ewing WM. Nosocomial transmission of tuberculosis associated with a draining abscess. *J Infect Dis* 1990;161:286–95.
- [16] Templeton GL, Illing LA, Young L, Cave D, Stead WW, Bates JH. The risk for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* at the bedside and during autopsy. *Ann Intern Med* 1995;122:922–5.
- [17] Sterling TR, Pope DS, Bishai WR, Harrington S, Gershon RR, Chaisson RE. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a cadaver to an embalmer. *N Engl J Med* 2000;342:246–8. doi:10.1056/NEJM200001273420404.
- [18] Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek 2015.
- [19] Loudon RG, Roberts RM. Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:435–42.
- [20] Loudon RG, Spohn SK. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:109–11.
- [21] Riley RL, Mills CC, O'Grady F, Sultan LU, Wittstadt F, Shivpuri DN. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:511–25.
- [22] Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc* 1954;69:724–32.
- [23] Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50:90–106.

- [24] Loudon RG, Roberts RM. Singing and the dissemination of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1968;98:297–300.
- [25] Wells WF. On air-borne infection. Study II. Droplets and droplet nuclei. *Am J Hygiene* 1934:611–8.
- [26] Hertzberg G. The infectiousness of human tuberculosis; an epidemiological investigation. *Acta Tuberc Scand Suppl* 1957;38:1–146.
- [27] Bailey WC. Factors in tuberculosis contact investigations. *JAMA* 2002;287:2945. doi:jlt0612-2 [pii].
- [28] Tostmann A, Kik S V, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ, et al. Tuberculosis Transmission by Patients with Smear- Negative Pulmonary Tuberculosis in a Large Cohort in The Netherlands 2008:1135–42. doi:10.1086/591974.
- [29] Madhi F, Fuhrman C, Monnet I, Atassi K, Poirier C, Housset B, et al. Transmission of tuberculosis from adults to children in a Paris suburb. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:159–63. doi:10.1002/ppul.10153.
- [30] Loudon RG, Williamson J, Johnson JM. An analysis of 3,485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954-1955. *Am Rev Tuberc* 1958;77:623–43.
- [31] Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:723–5. doi:10.1164/rccm.2111019167/5/723 [pii].
- [32] Tostmann A, Kik S V, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ, et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2008;47:1135–42. doi:10.1086/591974.
- [33] Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353:444–9. doi:S0140673698034060 [pii].
- [34] Bock NN, Jensen PA, Miller B, Nardell E. Tuberculosis infection control in resource-limited settings in the era of expanding HIV care and treatment. *J Infect Dis* 2007;196 Suppl 1:S108-13. doi:JID36999 [pii]10.1086/518661.
- [35] Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculosis patients on chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:799–804.
- [36] Jindani A, Dore CJ, Mitchison DA. Bactericidal and sterilizing activities of antituberculosis drugs during the first 14 days. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1348–54. doi:10.1164/rccm.200210-1125OC200210-1125OC [pii].
- [37] Ritchie SR, Harrison AC, Vaughan RH, Calder L, Morris AJ. New recommendations for duration of respiratory isolation based on time to detect *Mycobacterium tuberculosis* in liquid culture. *Eur Respir J* 2007;30:501–7. doi:09031936.00131406 [pii]10.1183/09031936.00131406.
- [38] Nardell EA. Transmission and Institutional Infection Control of Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6:a018192. doi:10.1101/cshperspect.a018192.
- [39] Edwards LB, Tolderlund K. BCG vaccine studies. III. Preliminary report on effect of sunlight and BCG vaccine. *Bull World Heal Organ* 1952;5:245–8.
- [40] Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2033–8.
- [41] Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Nelson LJ, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:278–85.
- [42] Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:392–402.
- [43] Horsburgh Jr. CR, O'Donnell M, Chamblee S, Moreland JL, Johnson J, Marsh BJ, et al. Revisiting rates of reactivation tuberculosis: a population-based approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:420–5.
- [44] The HIV-CAUSAL Collaboration. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries. *Clin Infect Dis* 2012;54:1364–72.

- [45] Sester U, Wilkens H, van Bentum K, Singh M, Sybrecht GW, Schafers HJ, et al. Impaired detection of *Mycobacterium tuberculosis* immunity in patients using high levels of immunosuppressive drugs. *Eur Respir J* 2009;34:702–10. doi:09031936.00013409 [pii]10.1183/09031936.00013409.
- [46] Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185–206. doi:09031936.00028510 [pii]10.1183/09031936.00028510.
- [47] Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006;55:19–26. doi:10.1002/art.21705.
- [48] Hesselning AC, Johnson LF, Jaspan H, Cotton MF, Whitelaw A, Schaaf HS, et al. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease in HIV-infected South African infants. *Bull World Heal Organ* 2009;87:505–11.
- [49] Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956–73. doi:33/5/956 [pii]10.1183/09031936.00120908.
- [50] Den Boon S, Bateman ED, Enarson DA, Borgdorff MW, Verver S, Lombard CJ, et al. Development and evaluation of a new chest radiograph reading and recording system for epidemiological surveys of tuberculosis and lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1088–96.
- [51] den Boon S, White NW, van Lill SW, Borgdorff MW, Verver S, Lombard CJ, et al. An evaluation of symptom and chest radiographic screening in tuberculosis prevalence surveys. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:876–82.
- [52] IGRA-werkgroep Commissie Praktische Tuberculosebestrijding KNCV Tuberculosefonds. RICHTLIJN Interferon Gamma Release Assays bij de diagnostiek van tuberculose. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding; 2010.
- [53] Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding KNCV Tuberculosefonds. Het Handboek Tuberculose 2019 2019.
- [54] Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, Cross FW, Palmer CE. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:Suppl:1-132.
- [55] Berkel GM, Cobelens FG, de Vries G, Draayer-Jansen IW, Borgdorff MW. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:310–6.
- [56] Lange C, Mori T. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology* 2010;15:220–40. doi:RES1692 [pii]10.1111/j.1440-1843.2009.01692.x.
- [57] Steiner P, Rao M, Victoria MS, Jabbar H, Steiner M. Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children with culture positive for *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculin-negative tuberculosis). *Am J Dis Child* 1980;134:747–50.
- [58] Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel T, Muwinge H, Matee MI, Borgdorff MW. Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values. *Clin Infect Dis* 2006;43:634–9. doi:CID38502 [pii]10.1086/506432.
- [59] Stead WW, To T. The significance of the tuberculin skin test in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987;107:837–42.
- [60] Mori T, Shiozawa K. Suppression of tuberculin hypersensitivity caused by rubella infection. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:886–8.
- [61] J. WB. The effect of certain infectious diseases on tuberculin allergy. *Tubercle* 1953:34–41.
- [62] Tamashiro VG, Perez HH, Griffin DE. Prospective study of the magnitude and duration of changes in tuberculin reactivity during uncomplicated and complicated measles. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:451–4.
- [63] Weiss ES. Tuberculin sensitivity in Alaska. *Public Heal Rep* 1953;68:23–7.
- [64] Brody JA, Overfield T, Hammes LM. Depression of the Tuberculin Reaction by Viral Vaccines. *N Engl J Med* 1964;271:1294–6. doi:10.1056/NEJM196412172712505.
- [65] Mellman WJ, Wetton R. Depression of the tuberculin reaction by attenuated measles virus vaccine. *J Lab Clin Med* 1963;61:453–8.

- [66] Wessels G, Hesselning PB, Gie RP, Nel E. The increased risk of developing tuberculosis in children with malignancy. *Ann Trop Paediatr* 1992;12:277–81.
- [67] Rooney Jr. JJ, Crocco JA, Kramer S, Lyons HA. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. *Am J Med* 1976;60:517–22.
- [68] Christie LJ, Loeffler AM, Honarmand S, Flood JM, Baxter R, Jacobson S, et al. Diagnostic challenges of central nervous system tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1473–5. doi:10.3201/eid1409.070264.
- [69] Smith-Rohrberg D, Sharma SK. Tuberculin skin test among pulmonary sarcoidosis patients with and without tuberculosis: its utility for the screening of the two conditions in tuberculosis-endemic regions. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis* 2006;23:130–4.
- [70] Pelly TF, Santillan CF, Gilman RH, Cabrera LZ, Garcia E, Vidal C, et al. Tuberculosis skin testing, anergy and protein malnutrition in Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:977–84.
- [71] Harries AD. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet* 1990;335:387–90. doi:0140-6736(90)90216-R [pii].
- [72] Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding KNCV Tuberculosefonds. Richtlijn Behandeling Latente Tuberculose Infectie 2007.
- [73] Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;6:710–25. doi:S1473-3099(06)70628-4 [pii]10.1016/S1473-3099(06)70628-4.
- [74] Chee CB, Sester M, Zhang W, Lange C. Diagnosis and treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Respirology* 2013;18:205–16. doi:10.1111/resp.12002.
- [75] Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose 2014.
- [76] NICE. Tuberculosis (full guideline) 2011.
- [77] Preventie SWI. Preventie van besmetting met tuberculose in ziekenhuizen 2009.
- [78] Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:593–605.
- [79] Haringhuizen GB VMC. De verantwoordelijkheid voor contactonderzoek rondom een patiënt met tuberculose in het ziekenhuis. *Infectieziektebulletin* 2009;20:92.
- [80] Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding KNCV Tuberculosefonds. Tuberculosescreeningsbeleid ziekenhuismedewerkers. 2013.
- [81] Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding KNCV Tuberculosefonds. Beleid screening asielzoekers en immigranten 2019.
- [82] Van Rest JF, Erkens CGM, de Vries G. Evaluatie-tuberculosescreening-asielzoekers-2011-2015. 2017.
- [83] Cox H, van Cutsem G. Household screening and multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2011;377:103–4. doi:S0140-6736(10)61390-6 [pii]10.1016/S0140-6736(10)61390-6.
- [84] Becerra MC, Appleton SC, Franke MF, Chalco K, Arteaga F, Bayona J, et al. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;377:147–52. doi:S0140-6736(10)61972-1 [pii]10.1016/S0140-6736(10)61972-1.
- [85] Fraser A Attamna A, Leibovici L. PM. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple-drug-resistant pulmonary tuberculosis 2009; Issue 2. doi:CD005435. DOI: 10.1002/14651858.CD005435.pub2.
- [86] van der Werf MJ, Sandgren A, Manissero D. Management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in the European Union and European Economic Area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:426. doi:10.5588/ijtld.11.0605.
- [87] Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109:765–71.
- [88] ECDC. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm.; 2012.

- [89] Espinal MA, Perez EN, Baez J, Henriquez L, Fernandez K, Lopez M, et al. Infectiousness of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet* 2000;355:275–80. doi:S0140-6736(99)04402-5 [pii]10.1016/S0140-6736(99)04402-5.
- [90] Suggaravetsiri P, Yanai H, Chongsuivatwong V, Naimpasan O, Akarasewi P. Integrated counseling and screening for tuberculosis and HIV among household contacts of tuberculosis patients in an endemic area of HIV infection: Chiang Rai, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:S424–31.
- [91] Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding KNCV Tuberculosefonds. Richtlijn Tuberculose-HIV 2013.
- [92] Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168–73. doi:S0140-6736(03)12950-9 [pii]10.1016/S0140-6736(03)12950-9.
- [93] Evans JT, Smith EG, Banerjee A, Smith RM, Dale J, Innes JA, et al. Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: evidence for person-to-person transmission in the UK. *Lancet* 2007;369:1270–6. doi:S0140-6736(07)60598-4 [pii]10.1016/S0140-6736(07)60598-4.
- [94] Smith RM, Drobniewski F, Gibson A, Montague JD, Logan MN, Hunt D, et al. *Mycobacterium bovis* infection, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2004;10:539–41. doi:10.3201/eid1003.020819.
- [95] Grange JM. *Mycobacterium bovis* infection in human beings. *Tuberc* 2001;81:71–7. doi:10.1054/tube.2000.026351472-9792(00)90263-4 [pii].
- [96] de la Rúa-Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberc* 2006;86:77–109. doi:S1472-9792(05)00047-8 [pii]10.1016/j.tube.2005.05.002.
- [97] Shrikrishna D, de la Rúa-Domenech R, Smith NH, Colloff A, Coutts I. Human and canine pulmonary *Mycobacterium bovis* infection in the same household: re-emergence of an old zoonotic threat? *Thorax* 2009;64:89–91. doi:64/1/89 [pii]10.1136/thx.2008.106302.
- [98] Abubakar I. Tuberculosis and air travel: a systematic review and analysis of policy. *Lancet Infect Dis* 2010;10:176–83. doi:S1473-3099(10)70028-1 [pii]10.1016/S1473-3099(10)70028-1.
- [99] Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during a long airplane flight. *N Engl J Med* 1996;334:933–8. doi:10.1056/NEJM199604113341501.
- [100] Moore M, Valway SE, Ihle W, Onorato IM. A train passenger with pulmonary tuberculosis: evidence of limited transmission during travel. *Clin Infect Dis* 1999;28:52–6. doi:10.1086/515089.
- [101] Moore M, Fleming KS, Sands L. A passenger with pulmonary/laryngeal tuberculosis: no evidence of transmission on two short flights. *Aviat Sp Env Med* 1996;67:1097–100.
- [102] Updated guidelines on tuberculosis and air travel. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:209–13.
- [103] Abubakar I, Fernandez de la Hoz K. WHO publishes the third edition of guidelines for the prevention and control of air-travel-associated tuberculosis. *Euro Surveill* 2008;13.
- [104] Blanc L, Raviglione M. Prevention and control of tuberculosis during air travel. *Travel Med Infect Dis* 2010;8:79–80. doi:S1477-8939(10)00043-8 [pii]10.1016/j.tmaid.2010.04.005.
- [105] ECDC. Risk assessment guidelines for diseases transmitted on aircraft. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009.
- [106] Dick van Soelingen Gerard de Vries, Jakko van Ingen, Maarten Scholing, Alewijn Ott, Miranda Kamst R van H. Het opsporen van foutpositieve *Mycobacterium tuberculosis*-complex-kweken met DNAfingerprinting. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2017;25.
- [107] Jajou R, de Neeling A, van Hunen R, de Vries G, Schimmel H, Mulder A, et al. Epidemiological links between tuberculosis cases identified twice as efficiently by whole genome sequencing than conventional molecular typing: A population-based study. *PLoS One* 2018;13:e0195413. doi:10.1371/journal.pone.0195413.
- [108] Hunen van R, Rutten P, Vries de G., RK. Bij contactonderzoek gemiste gevallen nader-geanalyseerd . *Tegen Tuberc* 2019;1:27.
- [109] Wolters B Hest van R, Schimmel H, Hunen van R, Vries de G AY. Toename tuberculose bij alleenstaande minderjarige asielzoekers uit Eritrea. *Tegen Tuberc* 2018;114:5–7.

- [110] Gerritsen R, Soolingen van D, Vries de G H van R. Whole genome sequencing bevestigt twee tbc-uitbraken in Limburg. *Tegen de Tuberculose* 2018;6–8.
- [111] Vries de G, Meerstadt-Rombach FS, van der Valk PDLPM, Vermue M, Keizer ST H van R. Analysing Tuberculosis Cases Among Healthcare Workers to Inform Infection Control Policy and Practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:976–82.
- [112] Vries de G, Soolingen van G H van R. Dynamiek in DNA-fingerclusters in Nederland. *Tegen de Tuberculose* 2013;109:3–6.
- [113] Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Of Sanit Panam* 1968;65:281–393.
- [114] Commissie ethische en juridische aspecten van tbc-bestrijding. *Dwang en drang in de tbc-bestrijding*. vol. 7. Den Haag: Gezondheidsraad; 1996.
- [115] Juridische handreiking. Gegevensuitwisseling in de infectieziektebestrijding. 2011. doi:http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Algemeen_Actueel/Brochures/Infectieziekten/Juridische_handreiking_gegevensuitwisseling_in_de_infectieziektebestrijding.
- [116] Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding KNCV Tuberculosefonds. *Richtlijn tuberculose bron- en contactonderzoek*. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds; 2015.
- [117] Styblo K, Borgdorff MW. Expected decrease in the tuberculosis incidence during the elimination phase. How to determine its trend? . The Hague: KNCV Tuberculosis Foundation; 1997.
- [118] Mulder C, van Deutekom H, Huisman EM, Toumanian S, Koster BFPJ, Meijer-Veldman W, et al. Role of the QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube assay in screening new immigrants for tuberculosis infection. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol* 2012;40:1443–9. doi:10.1183/09031936.00010612.
- [119] Bloemendal H, van Boven J. Privacywet onnodig streng uitgelegd. *Med Contact (Bussum)* 2019;4:24–6.
- [120] Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding KNCV Tuberculosefonds. *Structuur voor inschakeling OMT/BAO met betrekking tot tuberculoseproblematiek*. Werkafsprak 6 juni 2005, update maart 2014. 2014.