tbc

Tuberculose Richtlijn

Samenvatting

Verwekker: bacterie van het Mycobacterium tuberculosis complex
Besmettingsweg: aerogeen
Incubatieperiode: 8 weken tot levenslang
Besmettelijke periode: begin van de hoestklachten voor sputum auramine-positieve longtuberculosepatiënten (initieel tot een periode van maximaal 3 maanden) en 1 maand voor kweekpositieve longtuberculosepatiënten met negatieve sputa
Maatregelen: bron- en contactonderzoek, hygiëne- en contactmaatregelen. Isolatiemaatregelen en FFP2-ademhalingsbeschermingsmasker in instelling
Symptomen: primaire infectie verloopt symptoomloos. Primotuberculose kan lange tijd zonder symptomen gepaard gaan. Algemene verschijnselen (koorts, moeheid, vermagering, subfebriele temperatuur en nachtzweten) en/of symptomen veroorzaakt door de lokalisatie (zoals langdurig hoesten, al of niet met bloedbijmenging). Geldt ook voor postprimaire vormen, uitgezonderd duidelijke locaties

Doel en doelgroep

Deze richtlijn is ontwikkeld voor zorgprofessionals werkzaam binnen de infectieziektebestrijding. De primaire doelgroepen zijn GGD- en LCI-professionals. De richtlijn beschrijft duidelijke adviezen, taken en verantwoordelijkheden en vormt een basis voor het nemen van geïnformeerde beslissingen en het maken van beleid in de praktijk. De zorgprofessional kan de richtlijn ook gebruiken voor het bijhouden en vergaren van kennis. De uitvoering van de richtlijn overstijgt institutionele en professionele domeingrenzen en is bedoeld voor het gebruik binnen diverse sectoren van de gezondheidszorg. Voor meer informatie zie Totstandkoming LCI-richtlijnen.

Versiebeheer

De richtlijn is geüpdatet door dr. Gerard de Vries (arts Maatschappij en Gezondheid/epidemioloog, RIVM) en in juni 2019 vastgesteld door het LOI.

Nieuw en anders in deze richtlijn ten opzichte van de oude richtlijn:

- productinformatie over BCG en PPD is aangepast aan de huidige leveranciers;
- tekst is aangepast naar aanleiding van een nieuwe CPT-richtlijn Diagnostiek latente tuberculose-infectie;
- epidemiologie is aangepast aan de laatste cijfers van 2017 en 2018.

Wijzigingen:

- 22 februari 2017: de genoemde aantallen (over 2013) zijn geüpdatet naar de gegevens over 2015. Toegevoegd zijn de geneesmiddelen Bedaquiline en delamanid.
- 18 januari 2017: Diagnostiek is geheel herzien en vastgesteld door de NVMM.
- 7 maart 2016: informatie over nieuwe BCG toegevoegd onder Actieve immunisatie.
- 7 juli 2015: bijgewerkt (nieuwe PPD, richtlijnen en cijfers).

- 14 maart 2014: de richtlijn is herzien door Gerard de Vries en is geaccepteerd door de CPT.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

De dunne, staafvormige tuberkelbacterie is 2-5 µm lang, strikt aeroob en niet sporevormend, en vermenigvuldigt zich zowel intra- als extracellulair met een gemiddelde replicatietijd van 20 uur. Een belangrijke eigenschap van de tbc-bacterie is dat deze na infectie lange tijd (een mensenleven) latent aanwezig kan blijven in het lichaam. Onder voor hen gunstige omstandigheden kunnen latent aanwezige tbc-bacteriën opnieuw gaan delen en ziekte veroorzaken.

Binnen het genus *Mycobacterium* valt de groep *M. tuberculosis* complex, met daarbinnen:

- *M. africanum*;
- *M. pinnipedii*;
- *M. caprae*;
- *M. canettii*;
- *M. microti*;
- *M. bovis*;
- *M. orygis*;
- de vaccinatiestam *M. bovis* BCG;
- en de belangrijkste verwekker van tuberculose: *M. tuberculosis*.

Het genus *Mycobacterium* bestaat ook uit vele soorten niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM), waarvan *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. malmoense* en *M. avium* voorbeelden zijn. NTM's kunnen soms tuberculoseachtige ziektebeelden veroorzaken, wat verwarrend is bij de diagnostiek van tuberculose.

Pathogenese

Primaire infectie

Nadat bacteriën zijn ingeademd en de alveoli hebben bereikt, worden deze in de longen gefagocyteerd door de alveolaire macrofaag. De bacteriën worden in eerste instantie naar de regionale lymfeklier versleept (= primair complex) en tevens kan inzaaiing van andere organen via lymfe- en bloedvaten plaatsvinden. Antigeenpresentatie door de macrofagen roept vervolgens een T-cel (Th1)-afhankelijke immuunrespons op. Als bewijs hiervoor is in de loop van 3 tot 8 weken overgevoeligheid voor tuberculine of specifieke antigenen (ESAT-6, CFP-10) aantoonbaar, waarna men spreekt van een latente tuberculose-infectie (LTBI).

Meestal zal de primaire infectie geen klachten veroorzaken. In een klein percentage van de gevallen ontstaat in aansluiting aan de primaire infectie een primotuberculose met zichtbare afwijkingen op het röntgenbeeld: zelden is de primaire longhaard zichtbaar, vaak alleen een vergrote lymfeklier. De primotuberculose kan zich, indien geen therapie is ingesteld, vanuit de lymfeklier en/of de primaire haard verder verspreiden door de gehele long(en) en symptomen veroorzaken.

Als complicatie van een primotuberculose kan ten gevolge van hematogene of lymfogene verspreiding onder andere een meningitis of pleuritis ontstaan. Hematogene uitzaaiing kan leiden tot acute ernstige ziektebeelden. Met miliaire tuberculose werd oorspronkelijk een radiografisch beeld beschreven, gekenmerkt door multipele haardvormige afwijkingen (milia-gerstenkorrels: 3

mm groot) op de thoraxfoto, maar volgens de huidige definitie verwijst deze term naar alle vormen van progressieve gedissemineerde tuberculose waarbij meerdere organen zijn aangedaan.

Niet-primaire of postprimaire tuberculose

Een afname van de afweer bij de gastheer kan aanleiding zijn voor activering van de latente tuberculose-infectie (LTBI). Voorbeelden van ziekten of omstandigheden die aanleiding kunnen geven tot een verminderde weerstand zijn hiv-infectie, diabetes mellitus, ondervoeding, alcohol- of drugsverslaving, maligniteit, hemodialyse en behandeling met immunosuppressiva (corticosteroïden, TNF-alfa-remmers, anti-rejectietherapie na transplantatie). Van de genoemde factoren geven een gelijktijdige infectie met hiv en anti-TNF-alfatherapie de grootste kans op activatie van een latent aanwezige infectie.

Postprimaire tuberculose kan zich zowel in de longen (pulmonaal) als buiten de longen (extrapulmonaal) manifesteren. In de longen kunnen zich haarden ontwikkelen met centraal verkazende necrose, waarin door verweking holten (cavernes) ontstaan. Als deze doorbreken in de lagere luchtwegen spreekt met van open tuberculose. Er bestaat een hoger risico op besmetting voor de omgeving als bij direct microscopisch onderzoek van het sputum (Ziehl-Neelsenkleuring (ZN) of auraminekleuring) *M. tuberculosis* complex mycobacteriën gevonden worden.

Postprimaire extrapulmonale tuberculose is vooral gelokaliseerd in de lymfeklieren, de longvliezen, het skelet (wervels en gewrichten), de nieren, de darmen, de geslachtsorganen en de hersenen.

Incubatieperiode

8 weken tot levenslang.

Na een infectie wordt ongeveer 10% van de mensen ziek: 60% in de eerste 2 jaar en 40% na een langere periode (soms tientallen jaren). In het geval van een anti-TNF-alfa-therapie of gelijktijdige hiv-infectie is de kans op overgang van infectie naar ziekte beduidend hoger (bij hiv ± 5-8% per jaar in plaats van 10% gedurende het leven). Daardoor is de gemiddelde incubatietijd bij hiv-geïnfecteerden veel korter.

Ziekteverschijnselen

Primaire infectie verloopt symptoomloos. Ook een primotuberculose kan lange tijd zonder symptomen bestaan. Eventuele symptomen zijn algemene verschijnselen (koorts, moeheid, vermagering, subfebriele temperatuur en nachtzweten) en/of symptomen veroorzaakt door de lokalisatie van het ziekteproces in de long of in andere organen, zoals in de longvliezen: hoesten, hemoptoë, pijn en kortademigheid.

Ook bij postprimaire vormen van tuberculose zijn er algemene verschijnselen die weinig typisch zijn, tenzij een duidelijke lokalisatie op de voorgrond staat. Bij longtuberculose bestaat meestal een aanhoudende productieve hoest en eventueel hemoptoë. Spondylitis tuberculosa kan zich behalve door rugpijn ook manifesteren door een verzakkingsabces. Lymfadenitis tuberculosa manifesteert zich meestal door pijnloze klierzwelling, bijvoorbeeld in de hals. Niertuberculose kan hematurie of steriele pyurie als enige symptoom hebben.

Hoewel in Nederland nieuwe infecties met *M. bovis* zeldzaam zijn, treedt import of reactivering van oude infecties nog wel op, meestal in de vorm van longtuberculose of tuberculose van de perifere lymfklieren. Indien boviene tuberculose de long is gelokaliseerd is dit klinisch niet te onderscheiden van longtuberculose door *M. tuberculosis*.

Ook kan een systemisch beeld ontstaan na blaasspoeling met *M. bovis* BCG wegens een oppervlakkig blaascarcinoom.

Natuurlijke immuniteit

Tot aan de ontwikkeling van een specifieke, verworven cellulaire immuniteit, 4 tot 8 weken na infectie, kunnen de bacteriën zich in de macrofagen vermenigvuldigen. De specifieke immuunrespons, zichtbaar gemaakt met de tuberculinehuidtest (THT, ook Mantouxtest genoemd) of interferongamma release assay (IGRA), is in principe levenslang aanwezig. Ook na vele jaren kan een reactivatie optreden en ziekte ontstaan. De door vaccinatie met BCG opgewekte T-cel-afhankelijke immuunrespons biedt een goede bescherming tegen vroege verspreiding van bacteriën direct na de primaire infectie en daarmee tegen ernstige vormen van tuberculose, zoals meningitis tuberculosa en miliaire tuberculose, maar in slechts beperkte mate voor postprimaire vormen van tuberculose.

Reservoir

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

Besmettingsweg

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

Besmetting met *M. bovis* vindt plaats via het drinken van ongepasteuriseerde melk van koeien met uiertuberculose.

Tot slot kan de verwonde huid of slijmvlies een porte d'entrée vormen door contact met besmet materiaal.

Besmettelijke periode

In het algemeen wordt het begin van de hoestklachten aangehouden als begin van de besmettelijke periode voor sputum auramine-positieve longtuberculosepatiënten (initieel tot een periode van maximaal 3 maanden) en 1 maand voor kweekpositieve longtuberculosepatiënten met negatieve sputa. Meestal is een patiënt na 2 weken adequate behandeling niet meer besmettelijk voor zijn omgeving. Dit geldt niet voor longtuberculose veroorzaakt door (multi)resistente tuberkelbacteriën. Overige vormen van longtuberculose en extrapulmonale tuberculose zijn vrijwel nooit besmettelijk. De beoordeling of de besmettelijke periode voorbij is, behoort tot de deskundigheid van de behandelend (long)arts en van de arts en verpleegkundige tuberculosebestrijding.

Besmettelijkheid

De besmettelijkheid van tbc-patiënten is afhankelijk van de concentratie van tuberkelbacillen in het sputum, de ernst van de hoestklachten en de hoesthygiëne van de patiënt. De meest besmettelijke vormen van tuberculose zijn de caverneuze longtuberculose met auramine-positief sputum. Hiv-geïnfecteerde tbc-patiënten kunnen besmettelijk zijn zonder dat sprake is van op de longfoto zichtbare longafwijkingen. Een negatieve auramine van het sputum sluit niet uit dat de patiënt in een eerdere fase van zijn ziekteproces voor zijn omgeving besmettelijk is geweest.

Onderzoek toonde dat 18% van de secundaire transmissie plaatsvond vanuit ZN-negatieve patiënten.

Diagnostiek

Zie ook het Diagnostisch Vademecum Tuberculose.

Microbiologische diagnostiek

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

- de diagnostiek van actieve ziekte;
- de diagnostiek van latente infectie.

Diagnostiek van actieve ziekte

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

In principe kan elk lichaamsvocht of weefsel worden onderzocht. Bij voorkeur dienen er meerdere monsters (ten minste twee) worden afgenomen voor bacteriologisch onderzoek. Voor sputumonderzoek moet bij voorkeur ochtendsputum worden afgenomen om de kans op een foutnegatieve uitslag te beperken.

Als eerste wordt er microscopisch onderzoek verricht direct op het te onderzoeken materiaal. De snellere en sensitievere auraminekleuring heeft in vrijwel alle laboratoria de arbeidsintensieve Ziehl-Neelsen-kleuring (ZN) vervangen. Dit ‘direct’ microscopisch onderzoek is alleen positief bij een hoge concentratie aan tbc-bacteriën in het onderzochte materiaal (50% kans bij 5-10.000 bacteriën per ml sputum). Het microscopisch onderzoek is vooral van belang om binnen enkele uren de meest besmettelijke patiënten te kunnen identificeren.

Bij een positieve auramine- (of ZN-)uitslag moet er een moleculaire test (meestal PCR) worden gedaan om onderscheid te maken tussen *M. tuberculosis* complex en niet-tuberculeuze mycobacteriën. De NVMM-richtlijn voor laboratoriumdiagnostiek van mycobacteriën beveelt aan om moleculaire diagnostiek toe te passen ook op auramine-negatieve monsters als er sterke verdenking is op tuberculose, omdat een positieve uitslag de tijd tot diagnose aanzienlijk kan verkorten. Een negatieve PCR-uitslag mag echter niet worden gebruikt om tuberculose uit te sluiten. Er zijn verschillende commerciële en in-huis moleculaire testen voor tbc-diagnostiek. In het algemeen is de specificiteit van alle testen rond 100% terwijl de sensitiviteit kleine variaties toont.

Ongeacht de uitslag van microscopie en PCR worden alle materialen op kweek gezet. Met de vloeibare kweken duurt het 2-6 weken voordat de kweekuitslag bekend is.

Diagnostiek van latente infectie

Met behulp van de tuberculinehuidtest (THT) en/of met de interferongamma release assay (IGRA) kan worden vastgesteld of de onderzochte persoon besmet is geraakt met de tbc-bacterie. IGRA's meten de *in vitro*-respons van T-cellen op specifieke antigenen van de *M. tuberculosis* complex (behalve *M. bovis* BCG), terwijl THT de *in vivo*-respons aantoont op tuberculine (zie verderop onder "Praktische aspecten en interpretatie van de THT").

De THT en IGRA zijn vooral van belang voor het vaststellen van een latente tbc-infectie in het kader van een contactonderzoek en van een periodieke screening wegens een (mogelijke) continue blootstelling, in geval van reizen naar tbc-endemische gebieden en voorafgaand aan het gebruik van immuunsuppressie.

De THT is niet specifiek voor het aantonen van infectie met *M. tuberculosis*: ook na BCG-vaccinatie kan een induratie optreden, evenals na infectie met andere mycobacteriën zoals *M. avium* en *M. kansasii*, zij het meestal met een geringere induratie. De sensitiviteit van de THT voor detectie van een besmetting met *M. tuberculosis* is ± 95% bij een afkappunt van de THT-reactie van ? 5 mm. Het voordeel van de IGRA-test ten opzichte van de THT is vooral dat de IGRA-respons geen kruisreactie toont met BCG-vaccinatie of met de meeste non-tuberculeuze mycobacteriën. In de CPT-richtlijn Diagnostiek (latente) tbc-infectie (LTBI) wordt een tweetrapsbenadering aanbevolen, waarbij THT-reacties ? 5 mm nader onderzocht worden met een IGRA. De uitslag van de IGRA is bepalend voor de diagnose LTBI. Het afkappunt voor een IGRA-vervolgtest wordt verhoogd naar 10 mm indien er een lage infectiekans bestaat (zoals bij periodiek onderzoek van gezondheidswerkers) bij personen ouder dan 5 jaar. Een THT kleiner dan 10 mm wordt dan als negatief beschouwd.

In drie situaties is de THT-uitslag bepalend voor de diagnose LTBI en heeft een IGRA-vervolgtest geen toegevoegde waarde:

i) THT ? 5 mm, bij personen met een ernstige stoornis van de cellulaire afweer of met andere condities die een verhoogde kans geven op ziekteontwikkeling;

ii) THT ? 10 mm, bij kinderen jonger dan 5 jaar die niet met BCG zijn gevaccineerd;

iii) THT ? 15 mm, bij kinderen jonger dan 5 jaar die met BCG zijn gevaccineerd.

Bij BCG-gevaccineerde personen kan om praktische redenen ook alleen een IGRA verricht worden.

Personen met immuundeficiëntie (hiv-patiënten) of met immuunsuppressie (zoals TNF-alfa-remmers, anti-rejectietherapie bij orgaantransplantatie) dienen zowel met een THT als met een IGRA onderzocht te worden. Als minstens een van beide testen positief is, dient men uit te gaan van een (latente) infectie en dient men de betreffende persoon als zodanig te behandelen. Personen die al bekend zijn met een positieve THT ? 5 mm (in verband met BCG-vaccinatie of om een andere reden) worden met een IGRA-test onderzocht.

Ook een eerder doorgemaakte en behandelde tbc-infectie resulteert doorgaans in een positieve THT en IGRA. Geen van deze testen kan worden gebruikt om therapierespons te monitoren.

Praktische aspecten en interpretatie van de THT
Voor onderzoek dient 0,1 ml tuberculine intracutaan geïnjecteerd te worden. In Nederland wordt PPD (Purified Protein Derivative ofwel tuberculine) SSI RT23 gebruikt. Het onderzoek berust op de overgevoeligheidsreactie van het vertraagde type, die het lichaam 3 tot 8 weken na de infectie ontwikkelt tegen (producten van) *M. tuberculosis*. De reactie dient tussen 48 en 72 uur (2-3 dagen) na de intracutane inspuiting door ervaren onderzoekers te worden afgelezen in millimeters induratie in één richting, dwars op de onderarm.

De interpretatie van de tuberculinehuidreactie wordt beïnvloed door persoonsgebonden factoren en de klinische of epidemiologische situatie die aanleiding vormde voor de test. De indicatie voor een preventieve behandeling behoort door een deskundige gedaan te worden, bijvoorbeeld een arts tuberculosebestrijding van de GGD.

Bij ernstige actieve tuberculose wordt tot in 30% van de gevallen een (tijdelijk) negatieve THT-reactie waargenomen. Dit wordt ‘anergie’ genoemd. Ook het gebruik van immunosuppressiva, een gevorderde hiv-infectie, kort geleden vaccinatie met levende virussen, of het bestaan van virale infecties (met name mazelen) kan aanleiding zijn tot foutnegatieve reacties.

Praktische aspecten en interpretatie van de IGRA
Op dit moment zijn er twee commercieel verkrijgbare testen op de markt: QuantiFERON®-TB Gold PLUS (QFT-PLUS) en T-SPOT®.TB. De antigenen in beide IGRA’s bestaan uit peptiden van ESAT-6 en CFP-10.

Bij de QFT-PLUS wordt volbloed direct in antigeen gecoate buisjes opgevangen, of de buizen worden in het laboratorium gevuld met EDTA-bloed. De test bestaat uit een buisje voor nulcontrole, twee buisjes voor tbc-antigenen en een mitogeenbuisje. Het mitogeenbuisje wordt in de QFT-PLUS gebruikt als een positieve controle. Na menging van antigeen en bloed worden de buisjes binnen 16 uur in een incubator bij 37 ºC geplaatst. Na 16-24 uur incuberen wordt de interferongamma-concentratie in het plasma bepaald met een ELISA. Een reactie groter of gelijk aan 0,35 IE per ml wordt als positief beschouwd.

Bij de T-SPOT.TB worden uit gehepariniseerd bloed witte bloedcellen geïsoleerd, meermaals gewassen en geteld. Vervolgens wordt een vooraf bepaald aantal cellen geïncubeerd in kweekmedium met of zonder antigeen. Na 16-24 uur incuberen wordt de test voltooid door het wassen van de platen en het kleuren van gebonden interferongamma. Als T-cellen interferongamma uitscheiden wordt dit zichtbaar als spots op een membraan. De test wordt als positief beschouwd als er 8 of meer spots zijn, met correcte negatieve en positieve controles.

Net als de THT kunnen de IGRA-testen negatief zijn bij actieve tbc-infectie.

Typering voor bron- en contactonderzoek
Van alle gekweekte tuberculosestammen in Nederland wordt een DNA-fingerprint gemaakt op het RIVM met de zogenaamde whole genome sequencing (WGS). Deze genotypering is van belang voor het zoeken naar epidemiologische verbanden tussen patiënten, het opsporen van laboratoriumcontaminaties, voor bron- en contactopsporing en uitbraakmanagement.

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

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

- (reguliere) immigranten uit landen met een tbc-incidentie van > 100 per 100.000;
- asielzoekers uit landen met een tbc-incidentie van > 50 per 100.000;
- gedetineerden uit landen met een tbc-incidentie van > 10 per 100.000 of met bepaalde risicofactoren;
- nauwe contacten van besmettelijke bronpatiënten. Deze contacten worden tevens, of alleen, op tbc-infectie onderzocht;
- immigranten zonder verblijfsvergunning ('illegalen') hebben vanwege hun herkomst en leefomstandigheden een verhoogd risico op tuberculose, maar zijn niet goed programmatisch te onderzoeken als een welomschreven groep. Afhankelijk van de epidemiologie kunnen drugsverslaafden en dak- en thuislozen een (lokale) risicogroep zijn en voor screening in aanmerking komen;
- Personen met een gestoorde of verminderde cellulaire immuniteit, zoals hiv-geïnfecteerden en patiënten die behandeld worden met immuunsuppressiva (bijvoorbeeld anti-rejectietherapie na weefseltransplantatie en TNF-alfa-remmers bij reumatoïde artritis) hebben een 10-100 keer grotere kans op ziekte indien geïnfecteerd.

Verhoogde kans op ernstig beloop

Gelijktijdige hiv-infectie

Er is bij gelijktijdige hiv-infectie soms een atypische presentatie, waarbij het klassieke klinisch beeld (cavernes, voorkeurslokalisaties) en de klassieke histopathologische kenmerken ontbreken. Deze atypische presentatie, die vooral in een verder gevorderd stadium van de hiv-infectie wordt waargenomen (aantal CD4-cellen in bloed < 200 per mm3), is het gevolg van de gestoorde cellulaire immuniteit. Bij hiv-geïnfecteerden komen relatief vaker gedissemineerde vormen van tuberculose en/of gegeneraliseerde lymfadenopathie voor, dan wel andere vormen van extrapulmonale tuberculose. Tuberculose bij gelijktijdige hiv-infectie is een indicatorziekte voor aids.

Gebruik van TNF-alfa-remmers

Door het gebruik van TNF-alfa-remmers kan zich bij een in het verleden geïnfecteerd persoon zeer snel een nogal eens letaal verlopende tuberculose ontwikkelen. Alle personen die dergelijke middelen gaan gebruiken moeten volgens protocol worden gescreend op de aanwezigheid van een tbc-infectie – anamnestisch en met behulp van een tuberculinehuidtest (THT) en interferongamma release assay (IGRA) – en zo nodig preventief worden behandeld.

Ook moet men bij deze personen bedacht zijn op een versneld en ernstig beloop van tuberculose na contact met besmettelijke patiënten.

Risico's tijdens de zwangerschap

Risico voor het ongeboren kind
Verhoogd risico op een vroeggeboorte en een laag geboortegewicht. Sporadisch zijn er gevallen van congenitale (aangeboren) tuberculose.

Risico voor de pasgeborene
Blootstelling aan de tuberculosebacterie in de eerste levensmaanden leidt vaak tot snel verlopende klinische tuberculose.

Zie verder vragen en antwoorden professionals.

Epidemiologie
Verspreiding in de wereld
Tuberculose komt in de gehele wereld voor, echter vooral in Azië, Afrika en Zuid Amerika en tevens in de landen van de voormalige Sovjet-Unie. Afrika ten zuiden van de Sahara is, met incidentiecijfers tot boven de 500 per 100.000 in sommige landen (bijvoorbeeld in Zuid-Afrika), het zwaarst getroffen door de gecombineerde epidemie van tuberculose en hiv. De toename van tuberculose aan het eind van de vorige eeuw is nu bijna overal tot staan gekomen. Ook de sterfte aan tuberculose, een van de millenniumdoelstellingen, is met bijna 50% gedaald sinds 1990. In 2017 kregen naar schatting 10,0 miljoen mensen de ziekte en stierven 1,7 miljoen mensen aan de directe gevolgen van tuberculose.

De grootste zorgen betreffen de toename van resistentie. In de landen die niet tot de Europese Unie (EU) van de WHO Regio Europa behoren heeft 29% van de tuberculosepatiënten resistentie tegen rifampicine (RR-tbc) of tegen rifampicine en isoniazide (MDR-tbc) en heeft meer dan de helft van de tbc-patiënten die al eerder voor tuberculose werden behandeld MDR-tbc (in EU-landen zijn deze percentages respectievelijk 2,4% en 15,4%).

Belangrijk in de aanpak van MDR/XDR-tbc is het opbouwen van een adequaat bestrijdingsprogramma in regio’s waar veel resistentie voorkomt (onder meer Oost-Europa, Centraal Azië, delen van China en Afrika).

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

Voorkomen in Nederland
Door de toegenomen immigratie in de laatste twee decennia kwam de dalende trend van tuberculose in Nederland rond 1987 tot staan. Sindsdien is er een geleidelijke stijging tot 1994 (1811 patiënten) geweest, waarna de trend weer dalend werd tot 806 patiënten in 2018 (= 4,7/100.000). Bijna drie kwart van het aantal tbc-patiënten in 2018 is in het buitenland geboren. Onder hen is de gemiddelde leeftijd aanzienlijk lager dan onder de autochtone patiënten. Circa 3,5% van de tbc-patiënten is eerder voor tbc behandeld en 3% heeft tevens een hiv-infectie.

In de grote steden is de tuberculose-incidentie hoger en vormen vooral daklozen, (hard)druggebruikers en (illegale) buitenlanders risicogroepen voor tuberculose.

Preventie
Actieve immunisatie

A. Samenstelling vaccin

Zie productinformatie BCG Tuberculine (Mantouxtest).

Het Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccin is een gevriesdroogd vaccin van een levende verzwakte stam van de Mycobacterium bovis-bacterie. De stabiliteit van BCG-vaccin wordt zeer snel nadelig beïnvloed door licht. Het vaccin moet bij een temperatuur tussen 2°C en 8°C in het donker worden bewaard, maar blijft ook bruikbaar als het aan temperaturen onder 0°C is blootgesteld. Oplosvloeistof mag eenmaal bevroren niet meer worden gebruikt. Na oplossen van het vaccin mag het maximaal nog 6 uur worden gebruikt, mits het in de koelkast wordt bewaard.

B. Indicatie

In Nederland wordt niet iedereen met BCG gevaccineerd, maar alleen risicogroepen. Deze groepen zijn:

- Kinderen jonger dan 12 jaar van wie ten minste één van de ouders afkomstig is uit een land met een hoge tuberculose incidentie (meer dan 50 per 100.000 inwoners). Dit in verband met te verwachten regelmatig bezoek aan het land van herkomst van de ouder(s) en een mogelijk verhoogde transmissiekans binnen de eigen etnische groep.
  Voor dergelijke kinderen geldt dat zij tussen de zesde en twaalfde levensmaand een uitnodiging krijgen van de afdeling tuberculosebestrijding van de GGD voor de BCG-vaccinatie.
- Kinderen jonger dan 12 jaar afkomstig uit landen met een hoge tuberculose-incidentie (meer dan 50 per 100.000 inwoners), die met hun ouders als immigrant of asielzoeker naar Nederland komen. Zij worden tijdens de tuberculosescreening op de GGD of in het asielzoekerscentrum ook onderzocht op aanwijzingen van BCG-vaccinatie in het verleden (vaccinatiebewijs, BCG-litteken). Indien deze niet aanwezig zijn, vindt vaccinatie plaats na uitsluiting van een tuberculose-infectie met behulp van een tuberculinehuidtest en hiv-infectie met behulp van een hiv-antistoftest.
- Reizigers naar landen met een hoge tuberculose-incidentie (meer dan 50 per 100.000 inwoners). Het advies is afhankelijk van de te bezoeken land(en), de reisduur, de leeftijd van de reiziger en het risico dat de reiziger loopt (LCR-richtlijn Reizigersadvies).

De CPT past jaarlijks een landenlijst aan met de laatste tuberculose-incidentie cijfers van de WHO, en geeft advies wanneer BCG-vaccinatie wordt geadviseerd.

Contra-indicatie

- Personen met verminderde cellulaire immuniteit, zoals hiv-geïnfecteerden of patiënten die behandeld worden met hoge doses corticosteroïden ofimmuunmodulerende therapie;
- Personen met een positieve tuberculinehuidtest of interferongamma release assay (IGRA) of met tuberculose in het verleden.

Zwangerschap is een relatieve contra-indicatie: er zijn geen nadelige effecten voor de foetus beschreven, maar vaccinatie wordt bij voorkeur niet gegeven tijdens de zwangerschap.

Koorts is een reden om BCG-vaccinatie uit te stellen.

Interacties

Vaccinaties met andere levende verzwakte vaccins, zoals Bof-Mazelen-Rubella (BMR) mogen tegelijkertijd of na elkaar gegeven worden.

Bijwerkingen
Vier tot acht weken na BCG-vaccinatie komt er op de vaccinatieplaats een klein papeltje of zweertje waar vocht uit kan komen. Dit zweertje geneest na een paar weken met littekenvorming. Heftige lokale reacties kunnen optreden met grote ulcera, abcessen of keloïdvorming, zonder directe oorzaak of als gevolg van onjuiste injectietechniek (bijvoorbeeld subcutaan inspuiten van het vaccin). Van het Koch's fenomeen is sprake als binnen 24-48 uur na vaccinatie ulceratie optreedt bij personen die eerder met de tuberculosebacterie in aanraking zijn geweest. Deze reactie kan gepaard gaan met koorts.

Regionale lymfklierzwelling in oksel en/of hals komt regelmatig voor waarbij soms de klier kan verweken en doorbreken naar de huid.

Gedissemineerde ziektebeelden, of infecties in andere organen (osteitis) komen zelden voor bij immuuncompetente personen.

Behandeling bijwerkingen
De vaccinatiereactie en complicaties kunnen soms zeer lang duren, maar genezen over het algemeen vanzelf. Geruststelling van ouders en huisarts over het beloop volstaat dan ook meestal. Zowel chirurgische drainage door punctie of incisie als medicamenteuze behandeling van purulente abcessen zijn controversieel.

Voor de behandeling van een gedissemineerde BCG-infectie zal specialistisch advies gevraagd moeten worden.

C. Doseringsschema
Bij kinderen jonger dan 1 jaar wordt 0,05 ml van het opgeloste BCG-vaccin langzaam (in 10 seconden) intracutaan ingespoten in de (linker) bovenarm; voor oudere kinderen en volwassenen is de dosering 0,1 ml.

Na 4 tot 6 weken wordt het beoogde effect van immunisatie waarschijnlijk bereikt.

D. Bescherming, beschermingsduur en revaccinatie
De vaccinstam induceert een T-celafhankelijke respons die vooral beschermt tegen vroege verspreiding van bacteriën direct na de primaire infectie en daarmee tegen ernstige ziektebeelden zoals meningitis tuberculosa en miliaire tuberculose. De mate van beschermend effect van BCG is al vele decennia onderwerp van discussie. Bij pasgeborenen en kinderen is de effectiviteit meer dan 50% en wordt algemeen aangenomen dat de werkingsduur na 15-20 jaar verdwenen is. Studies naar de effectiviteit van de BCG-vaccinatie bij adolescenten en volwassenen laten voor de WHO onvoldoende bewijs zien om BCG-vaccinatie daarvoor aan te bevelen; dat geldt ook voor revaccinatie.

E. Vaccinatieprogramma's
De WHO adviseert BCG-vaccinatie van alle pasgeborenen in landen met een hoge tuberculose-incidentie in het kader van het Expanded Program on Immunization en beperking van BCG-vaccinatie tot bepaalde risicogroepen in landen met een lage tuberculose incidentie.

De Gezondheidsraad bracht in 2011 advies uit over vaccinatie van kinderen in Nederland tegen tuberculose en concludeert dat het huidige beleid van BCG-vaccinatie voldoet aan alle zeven criteria voor opname van vaccinaties in een publiek programma, dat het gaat om een effectieve,

en mogelijk zelfs kostenbesparende interventie, en adviseert het huidige beleid voor te zetten. De raad is daarnaast van mening dat uit administratief oogpunt de BCG-vaccinatie onder het rijksvaccinatieprogramma (RVP) zou moeten vallen om de doelgroep zo volledig mogelijk te bereiken en de vaccinatiegraad goed in kaart te brengen. Dat laatste is tot op heden nog niet gerealiseerd.

F. Toekomstige ontwikkelingen

Met de hernieuwde aandacht voor tuberculose in de wereld en toegenomen financiële middelen is de zoektocht naar een beter vaccin volop in gang. Een veelbelovend vaccin was MVA85A, dat in een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd fase 2b getest werd in Zuid-Afrika. Bij BCG-gevaccineerde kinderen tussen 4 en 6 maanden werd onlangs echter geen efficacy van MVA85A aangetoond. Het zal daarom nog minstens vijf tot tien jaar duren voordat een nieuw vaccin tegen tuberculose mogelijk beschikbaar zal zijn in de wereld.

Passieve immunisatie

Niet van toepassing.

Maatregelen

Meldingsplicht

Tuberculose is een meldingsplichtige ziekte groep B1. Laboratorium en behandelend arts melden binnen 1 werkdag aan de GGD. De GGD meldt (via Osiris-NTR) binnen 1 week anoniem aan het CIb en levert daarbij via dezelfde weg tevens meer gedetailleerde gegevens over diagnose en behandeling aan voor het Nederlands Tuberculose Register (NTR).

Meldingscriteria:

- een persoon bij wie in patiëntmateriaal *M. tuberculosis* complex wordt aangetoond of
- een persoon bij wie de arts op grond van de symptomen en de klinische en radiologische verschijnselen de diagnose tuberculose stelt, én besluit een volledige curatieve behandeling met antituberculosemiddelen in te stellen.

Een aantal gegevens uit het NTR wordt jaarlijks doorgegeven aan het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) en World Health Organization (WHO) voor de Europese respectievelijk mondiale surveillance van tuberculose.

Inschakelen van andere instanties

Mededelingen over de noodzaak tot en de organisatie van het contactonderzoek dienen alleen door, of na overleg met de arts tuberculosebestrijding en/of sociaal verpleegkundige tuberculosebestrijding van de GGD te worden gedaan. Afhankelijk van de doelgroep wordt bij het contactonderzoek samengewerkt met diverse instanties (onder meer deskundigen infectiepreventie, medische diensten van penitentiaire inrichtingen en asielzoekerscentra, jeugdartsen, bedrijfsartsen en bedrijfsdirecties).

Wanneer de omvang of de complexiteit van het contactonderzoek landelijke ondersteuning van de besluitvorming over opschaling behoeft of bestuurlijke verankering van de besluiten wenselijk wordt geacht, kan de directeur van het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) het Outbreak Management Team (OMT) bijeenroepen om hier in te adviseren.

Bronopsporing

Bronopsporing heeft als doel de infectiebron op te sporen. Bronopsporingsonderzoek rond een persoon met tuberculose of latente tbc-infectie dient te worden uitgevoerd indien de indexpatiënt met hoge waarschijnlijkheid recent geïnfecteerd is én de mogelijke bronpatiënt onbekend is en met hoge waarschijnlijkheid in Nederland traceerbaar is.

Contactonderzoek

Het contactonderzoek heeft als doel om:

- personen met tuberculose onder de contacten van patiënten met tuberculose vroeg op te sporen en te behandelen;
- nieuwe gevallen van tuberculose te voorkomen door het opsporen en preventief behandelen van contacten met een tuberculose-infectie; en
- op deze wijze de transmissieketen van tuberculose te onderbreken.

Contactopsporing wordt ingesteld volgens het ringprincipe naar aanleiding van de vaststelling door de GGD van een nieuw geval van longtuberculose. Intensieve contacten met een verhoogd risico op ziekte, zoals kinderen jonger dan 5 jaar of contacten met condities die het immuunsysteem aantasten, bijvoorbeeld hiv-geïnfecteerden of patiënten met immuunsuppressie door TNF-alfa-remmers of anti-rejectietherapie bij weefseltransplantatie, dienen met prioriteit onderzocht worden. In verband met de tijd die verloopt tussen het moment van infectie en het positief worden van de THT en/of IGRA zijn bij reeds langer besmettelijke patiënten twee onderzoeksronden met een interval van 8 weken noodzakelijk. Wanneer in de directe omgeving (de eerste ring) van de indexpersoon geen infecties worden aangetoond, wordt het onderzoek in de regel niet verder uitgebreid naar personen met minder frequent contact (de tweede en volgende ringen).

Als instrument bij het bron en contactonderzoek kan gebruik worden gemaakt van de DNA-fingerprint van *M. tuberculosis*-isolaten. Identieke fingerprints kunnen wijzen op een epidemiologisch verband tussen de betreffende tuberculosegevallen. (zie CPT-richtlijn Tuberculose bron- en contactonderzoek).

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Een patiënt met longtuberculose dient allereerst een goede hoesthygiëne te worden aangeleerd. Bij een ambulante behandeling dient de patiënt tot nader order van de behandelend arts (nieuwe) contacten buiten het gezin vermijden. Indien dat niet mogelijk is moet de patiënt een mond-neusmasker dragen.

Bij verblijf in een instelling dienen de vigerende isolatierichtlijnen met betrekking tot de duur van de afzondering en het gebruik van een ademhalingsbeschermingsmasker van het type FFP-2 strikt te worden gevolgd. Voor instellingen wordt aangehouden dat de patiënt niet meer besmettelijk is indien deze niet (meer) hoest en indien 2 weken adequate therapie is toegepast of wanneer het ochtendsputum na 2 weken adequate behandeling op 3 achtereenvolgende dagen auramine-negatief is (WIP-richtlijn Preventie van besmetting met tuberculose in ziekenhuizen).

Ventilatie levert een belangrijke bijdrage aan de reductie van het aantal kiemen in de lucht. Daarbij dient uiteraard voorkomen te worden dat besmette lucht wordt afgevoerd naar ruimten waar mensen (kunnen) verblijven.

Sommige medewerkers van ziekenhuizen hebben vanwege hun werkzaamheden een verhoogd risico op tuberculose en kunnen ook een risico vormen voor patiënten. Zij dienen daarom in de volgende situaties op tuberculose-infectie worden onderzocht:

- bij indiensttreding de medewerkers met een hoog risico in het verleden;

- bij indiensttreding en periodiek de medewerkers op risicoafdelingen van ziekenhuizen met jaarlijks meer dan vijf tbc-patiënten;
- alle medewerkers met onbeschermd blootstelling aan een infectieuze patiënt volgens het ringprincipe en in samenspraak met de GGD (CPT-richtlijn Tuberculosescreeningsbeleid ziekenhuismedewerkers).

Wering van werk, school, kinderdagverblijf of consultatiebureau

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

Indien besmettelijke personen niet mee willen werken aan isolatie of bij sterke verdenking niet mee werken aan onderzoek naar tuberculose, heeft de verantwoordelijke burgemeester onder bepaalde voorwaarden via de Wet publieke gezondheid mogelijkheden om dwangisolatie op te leggen of onderzoek af te dwingen (zie LCI-draaiboek Gedwongen isolatie, quarantaine en medisch onderzoek in het kader van de Wet publieke gezondheid). De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft in 2012 het Universitair Medisch Centrum Groningen, waar het Tuberculosecentrum Beatrixoord in Haren onder ressorteert, aangewezen als ziekenhuis waar gedwongen isolatie van tuberculosepatiënten plaatsvindt.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Een preventieve behandeling is een effectieve interventie om de kans op ontwikkeling van infectie naar ziekte te verminderen. De behandeling is meestal combinatietherapie isoniazide en rifampicine (3 maanden), isoniazide (6 maanden) of rifampicine (4 maanden).

Een preventieve behandeling is geïndiceerd na een recente infectie, meestal aangetoond door een THT ? 5 mm gevolgd door een positieve IGRA.

Primaire profylaxe is geïndiceerd bij kinderen tot 5 jaar en bij personen met een verminderde weerstand, die nauw contact hebben gehad met een sputum auramine-positieve patiënt, maar bij wie een tbc-infectie (nog) niet is aangetoond. Wanneer een infectie is uitgesloten door middel van een THT- of IGRA-reactie ongeveer 8 weken na de besmettelijke periode, kan de profylaxe worden gestaakt. In verband met de kans op foutnegatieve reacties wordt bij kinderen jonger dan 6 maanden en bij personen met een gestoorde cellulaire immuniteit, zoals hiv-geïnfecteerden en patiënten die worden behandeld met TNF-alfa-remmers, de profylactische behandeling, ongeacht de uitslag van de controle-THT/IGRA, gecontinueerd.

Behandeling

Tuberculose is in het algemeen goed te behandelen. Voor longtuberculose, veroorzaakt door een goed gevoelige *M. tuberculosis*-stam, wordt een ambulante behandeling van 6 maanden geadviseerd. De behandeling bestaat uit een intensieve fase (snelle verlaging bacterieload) en een vervolgfase waarmee sterilisatie van de ziektekiemen wordt beoogd. Om de therapietrouw te bevorderen wordt de patiënt intensief begeleid door de sociaal verpleegkundige tuberculosebestrijding van de GGD.

Historie

Tuberculose is een infectieziekte die wordt veroorzaakt door de tuberkelbacterie. Een infectie met deze bacterie kan ernstige ontstekingen veroorzaken. Tuberculose kan overal in het lichaam voorkomen maar de meest voorkomende vorm is longtuberculose. Longtuberculose kan besmettelijk zijn. Als een tbc-patiënt niet of niet goed wordt behandeld kan de ziekte dodelijk zijn. Tuberculose komt regelmatig voor in Nederland. Jaarlijks zijn er in Nederland ongeveer 800 nieuwe patiënten. Wereldwijd krijgen jaarlijks ongeveer 10 miljoen mensen tuberculose. Elke 18 seconden overlijdt er ergens ter wereld iemand aan deze ziekte. Tuberculose is een ziekte die wordt veroorzaakt door infectie met bacteriën van het *Mycobacterium tuberculosis* complex.

Naast de *M. tuberculosis* behoren onder meer de *M. africanum* en de *M. bovis* tot deze groep. De naam is ontleend aan de typerende 'tubercula' (Latijn, meervoud voor knobbel) die worden aangetroffen in de aangedane weefsels en ontstaan door een granulomateuze ontstekingsreactie. Opgravingen doen vermoeden dat tuberculose al in de prehistorie bestond. Tuberculose is in de loop der eeuwen uitgegroeid tot een ernstige volksziekte. In het begin van de 19e eeuw bereikte de epidemie in Europa zijn hoogtepunt, waarbij 1% van de bevolking jaarlijks aan tuberculose overleed.

In 1882 ontdekte Robert Koch dat de ziekte veroorzaakt werd door de tuberkelbacterie (*M. tuberculosis*). Röntgenstralen, in 1895 ontdekt door Wilhelm Conrad Röntgen, droegen bij tot een verbetering van de diagnostiek van tuberculose.

De tbc-bestrijding in Nederland kent een historie van meer dan 100 jaar en is geworteld in particulier initiatief aan het begin van de 20e eeuw. Aanvankelijk lag het zwaartepunt op het isoleren van besmettelijke patiënten in sanatoria en het organiseren van contactonderzoek vanuit consultatiebureaus.

In 1944 werd streptomycine, het eerste tuberculostatische geneesmiddel, ontdekt door Selman Waksman en Albert Schatz. Isoniazide (INH) en rifampicine, de op dit moment belangrijkste geneesmiddelen, werden respectievelijk in 1952 en 1957 ontdekt.

In de westerse wereld is tuberculose gedurende de 20e eeuw sterk afgenomen, wat wordt toegeschreven aan een combinatie van de volgende factoren:

- algemene verbetering van de levensomstandigheden;
- sanering van de veestapel;
- georganiseerde tuberculosebestrijding;
- adequate medicamenteuze behandeling.

Begin jaren negentig nam het aantal nieuwe ziektegevallen onder invloed van demografische factoren (bevolkingsgroei) en de hiv-epidemie in Afrika, (Oost?)Europa en Azië toe. De wereldwijde inspanning om tuberculose terug te dringen, heeft er echter toe geleid dat in de 21e eeuw de incidentie nu gestaag daalt met circa 2% per jaar. De toename van resistente vormen van tuberculose is echter zorgwekkend. Bij multiresistente tuberculose (MDR-tbc) is de bacterie ongevoelig voor de twee krachtigste medicijnen tegen tuberculose, namelijk isoniazide en rifampicine. In 2006 is de extensief resistente tuberculose (XDR-tbc) gedefinieerd. Het betreft MDR-tbc, waarbij bovendien resistentie tegen de belangrijkste tweedelijnsgeneesmiddelen bestaat en wel tegen ten minste één van de fluorquinolonen en tegen één van de injecteerbare middelen (amikacine, kanamycine of capreomycine). Ook rifampicine-(mono)resistente (RR) tuberculose vereist een langdurige behandeling. De WHO schat dat in 2017 slechts 140.000 van de 560.000 nieuwe RR/MDR/XDR-tbc-patiënten een behandeling startten en dat in de meeste landen minder dan de helft van deze patiënten de behandeling voltooiden.

Literatuur

- Borgdorff MW, Sebek M, Geskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol* 2011;40:964–70.
- 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.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Framework Action Plan to Fight Tuberculosis in The European Union*. Stockholm: ECDC; 2008.
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016.* Stockholm: ECDC; 2016.
- Handboek Tuberculose Nederland 2018. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds; 2018.
- Slump E, Erkens CGM, van Hunen R, Schimmel HJ, van Soolingen D, de Vries G. *Tuberculose in Nederland 2017: surveillancerapport inclusief rapportage monitoring van interventies*. RIVM Rapport 2017-0140. Bilthoven: RIVM; 2017.
- Toman's Tuberculosis: case detection, treatment and monitoring: questions and answers[second edition]. Geneva: WHO; 2004.
- de Vries G, Riesmeijer R. *Nationaal Plan Tuberculosebestrijding 2016-2020: op weg naar eliminatie*. RIVM Rapport 2016-0028. Bilthoven: RIVM; 2016.
- World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2016. Geneva: WHO ;2016.