

Richtlijn Reizigers naar tuberculose endemische gebieden

Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding

Vastgesteld op 29 juni 2012

Richtlijn Reizigers naar tuberculose endemische gebieden

Achtergrond

Onderzoek uitgevoerd door Cobelens et al.¹⁻² heeft aangetoond dat het risico van een reiziger op infectie met *M. tuberculosis*, het jaarlijks infectierisico van de lokale bevolking benadert (Tabel 1). Werken in de gezondheidszorg was de enige onafhankelijke risicofactor voor een tuberculinehuidtest (THT) omslag in deze studie, met een risico van meer dan 5 maal hoger dan dat van andere reizigers. Ook het onderzoek van Kik et al.³ toonde aan dat een deel van het aantal tuberculosegevallen onder Marokkaanse immigranten geassocieerd is met reizen naar het land van herkomst.

Onderzoek onder militairen⁴ heeft uitgewezen dat bij slechts 9% van de militairen met een THT-omslag na een verblijf in een tuberculose endemisch gebied, er sprake was van een positieve IGRA. Het merendeel van de THT-omslagen in deze populatie is het gevolg van blootstelling aan non-tuberculeuze mycobacterien (NTM). Ook bij reguliere reizigers naar endemische landen wordt een deel van de THT-conversies veroorzaakt door infecties met NTM. Een IGRA⁵⁻⁶ kan uitsluitel geven of men daadwerkelijk met een LTBI te maken heeft of met een NTM-infectie.

Tabel 1. Risico op infectie met *M. tuberculosis* bij verblijf in endemische landen (geschatte incidentie van tuberculose volgens WHO)⁷

Incidentie per 100.000 populatie	50-200	200-400	400-800
ARI* in %	< 1,5%	< 3%	< 6%
Duur verblijf	infectierisico	infectierisico	infectierisico
3 mnd	<0,4	<0,8	<1,5%
6 mnd	<0,8	<1,5%	<3%
1 jaar	<1,5%	<3%	<6%
2 jaar	<3%	<6%	<12%
5 jaar	<7,5%	<15%	<30%

* ARI (Annual Risk of Infection) is afhankelijk van de prevalentie van sputumpositieve patiënten in de populatie. De prevalentie van sputumpositieve patiënten is in het algemeen niet bekend. Een grove indicator is de verhouding tussen de incidentie van sputumpositieve patiënten en de incidentie van patiënten met alle vormen van tuberculose. Het percentage sputumpositieve patiënten varieert per land tussen de 20% en 60%. De lage percentages worden vooral gezien in de landen met een lage tuberculose-incidentie.

Tan et al.⁸ voerden in 2008 een kosteneffectiviteitsstudie uit met een beslismodel met een hypothetisch cohort reizigers en verschillende screeningsstrategieën van reizigers uit Noord-Amerika. Uit dit onderzoek blijkt dat een enkele THT 8 weken na terugkeer van de reis de meest kosteneffectieve interventie is. Ook in Nederland, dat een vergelijkbaar lage tuberculose-incidentie kent, kan bij het merendeel van de reizigers bij wie onderzoek naar een tuberculose-infectie is geïndiceerd, worden volstaan met met een enkel onderzoek 8 weken na terugkeer⁹.

Factoren die de kans op een tuberculose-infectie verhogen zijn²:

- 1) De hoogte van de incidentie in het land van bestemming;
- 2) Duur van het verblijf;
- 3) Verblijf of werken in een hoog risicosetting (Tabel 2).

Tabel 2. Overzicht hoogrisicosettings

1. Ziekenhuis
2. Gevangenis
3. Instelling voor daklozen/drugsverslaafden
4. Instelling voor illegalen/vluchtelingen
5. Instellingen voor en/of met HIV-geïnfecteden (kinderen en volwassenen)

Voor een adequaat reizigersadvies dient men op de hoogte zijn van condities bij de cliënt die de kans op de ontwikkeling van tuberculose na een infectie verhogen¹⁰ (Tabel 3).

Tabel 3. Aandoeningen of condities met een verhoogde kans op progressie naar tuberculose indien geïnfecteerd met *M. tuberculosis complex*¹⁰.

Aandoening of conditie	OR of RR*
AIDS	110-170
HIV-infectie	50-110
Medicamenteuze immunosuppressie na orgaantransplantatie	20-74
Gebruik glucocorticosteroïden ($\geq 7,5$ mg prednison equivalent per dag) ¹¹	7,0**
Hematologische maligniteit (leukemie, lymfomen)	16
Chronische nierinsufficiëntie of hemodialyse	10-25
Silicose	30
Jejunale by-pass	27-63
Carcinoom hoofd, hals of long	2,5-6,3
Gebruik TNF-alfa remmers ¹²	1,5-17
Gebruik overige immunosuppressiva ter behandeling van autoimmuunziekten en inflammatoire aandoeningen (methotrexaat, cyclofosfamide, anakinra, leflunomide etc.) ¹²	2-16
Diabetes mellitus - insuline afhankelijk ¹³	> 2-3,6
Maligniteit overige	4-8
Leeftijd < 5 jaar ***	2-5 ***

* Level of evidence B of C. 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).

*** Bij de ontwikkeling van tuberculose bestaat er tevens een verhoogde kans op progressie naar miliaire tuberculose en/of meningitis tuberculosa.

Interventies ter preventie van tuberculose

Het advies tot preventieve maatregelen moet gericht zijn op de reizigers die het hoogste risico lopen te worden geïnfecteerd of een duidelijk verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van tuberculose, indien zij worden geïnfecteerd¹⁴⁻¹⁵. Vanuit het oogpunt van preventie is het opsporen van recente infecties alleen zinvol indien er een hoge mate van acceptatie bestaat van preventieve behandeling.

I Informeren en indiceren

Het is een publieke taak alle reizigers naar endemische gebieden op een algemeen reizigersspreekuur goed te informeren over het risico op een tuberculose-infectie tijdens een verblijf in het buitenland¹⁴⁻¹⁵. Deze algemene informatie kan middels een publieksfolder aan de reiziger worden verstrekt. Op de afdeling reizigersadvisering vult de reiziger een lijst met vragen in betreffende het doel en de duur van de reis en de persoonlijke gezondheidssituatie. Op grond hiervan dient beoordeeld te worden of verwijzing naar de afdeling tuberculosebestrijding is geïndiceerd.

Een individueel advies op de afdeling tuberculosebestrijding is gewenst indien cliënt reist naar een land met een incidentie > 50/100 000 en tevens aan minimaal één van de volgende criteria voldoet:

1. Verblijf langer dan 3 maanden
2. Leeftijd < 5 jaar én reisduur langer dan 1 maand
3. Verhoogde kans op de ontwikkeling van tuberculose indien geïnfecteerd (Tabel 3)
4. Verblijf in hoog-risicosituaties én reisduur langer dan 1 maand

Het individueel advies is gericht op de indicatiestelling voor een BCG of THT/IGRA voorafgaande aan de reis en/of controle op een tuberculose-infectie na de reis.

II Interventies

a. Onderzoek met THT en/of IGRA

Onderzoek middels een THT en/of IGRA voorafgaande aan de reis kan van belang zijn wanneer men een eerdere LTBI wil uitsluiten. Bij een in Nederland geboren reiziger onder de 60 jaar, zonder voorgeschiedenis van expositie aan tuberculose, kan men gezien de huidige lage tuberculose-infectieprevalentie in Nederland (Tabel 4), ervan uitgaan dat een positieve THT na de reis het resultaat is van een recente infectie met *M. tuberculosis* of een NTM. Screening vóór de reis is in deze groep dus meestal niet nodig.

Tabel 4. Geschatte tuberculose-infectieprevalentie onder in Nederland geboren inwoners van Nederland⁷.

Geboortjaar	Prevalentie (%)
	2010 *
1990	0,2
1980	0,4
1970	0,8
1960	1,7
1950	5
1940	16
1930	41
1920	70

* De infectieprevalentie in 2010 is gebaseerd op de infectieprevalentie in 2000 welke een extrapolatie was, uitgevoerd door de KNCV, gebaseerd op de infectieprevalentie onder Nederlandse mannen bij de keuring voor de verplichte militaire dienst. In de periode 2000-2010 is een geschat jaarlijks infectierisico (ARI) van 0,01% aangehouden.

THT voorafgaande aan de reis indien:

- Eerder cumulatief verblijf > 2 jaar in endemisch gebied (incidentie > 50/100.000), **of**
- In Nederland geboren voor 1945, **of**
- Anamnestic bekend tbc-contact waarbij geen resultaat van een contactonderzoek bekend is.

De kans op een oude c.q. nieuwe infectie kan men inschatten op basis van de duur van het (vroegere) verblijf in jaren vermenigvuldigd met het geschatte jaarlijks infectierisico (ARI) gebaseerd op de tuberculose-incidentie in het land van herkomst (Tabel 1 en Tabel 4).

Bij personen met een bekende positieve THT en een onbekende IGRA kan voorafgaand aan de reis een IGRA worden bepaald.

b. BCG-vaccinatie

De effectiviteit van BCG varieert in prospectieve studies van 0 tot 80%. Er bestaat wel consistent bewijs dat BCG een beschermend effect heeft tegen gedissemineerde tuberculose bij kinderen onder de 5 jaar¹⁶⁻¹⁷. Enkele studies hebben aanwijzingen aangetoond voor een beschermend effect van BCG op latente infectie¹⁸⁻¹⁹. Een retrospectieve studie naar het effect van reizen en BCG-vaccinatie op de verspreiding van tuberculose kon het beschermende effect bij reizigers niet bevestigen²⁰. Met het oog op de matige effectiviteit van de BCG dient het gebruik bij personen van 5 jaar en ouder beperkt te worden tot die situaties waarin er

- een hoog risico op infectie bestaat, en/of
- een hoog risico op gedissemineerde tuberculose bestaat na infectie, en/of
- een hoog risico op infectie met een multiresistente stam, waarvoor geen bewezen effectieve preventieve behandeling bestaat.

De BCG dient bij voorkeur ten minste 6 weken voorafgaande aan de reis te worden gegeven. De beschermende werking wordt 4 tot 6 weken na vaccinatie opgebouwd (17). Een BCG wordt alleen gegeven aan immunocompetente niet-geïnficeerden (zie Tabel A, B en C).

Personen die in aanmerking komen voor een BCG-vaccinatie dienen voorafgaande aan de vaccinatie gecontroleerd te worden op een eerdere infectie²¹ volgens de richtlijn BCG-vaccinatie. Bij een THT van ≥ 5 mm wordt geen BCG gegeven. Bij een huidreactie van ≥ 5 mm gaat men ervan uit dat men al een zekere immuniteit heeft opgebouwd en dat een BCG geen meerwaarde heeft.

Interventies na de reis

De indicatie voor screening op LTBI of actieve tuberculose na de reis is afhankelijk van de eerder genoemde factoren: incidentie in het gastland, (cumulatieve) duur van verblijf, verblijf in risicosetting en immuunstatus van de reiziger (zie Tabel A t/m D).

Screening op LTBI na de reis wordt, ongeacht de BCG-vaccinatiestatus, uitgevoerd middels de THT, tenzij de reiziger bekend is met een THT van ≥ 5 mm.

Indien de IGRA na de reis positief is, zal zowel de kans op een oude als een recente infectie meegewogen dienen te worden bij het advies aan cliënt over het te volgen beleid. Het advies van een deskundige op het gebied van tuberculosebestrijding dient gebaseerd te zijn op de volgende factoren:

- Kans op recente infectie
- Kans op ontwikkeling van tuberculose
- Motivatie tot behandeling
- Contra-indicaties voor behandeling (zoals kans op leverfunctiestoornissen of interactie met andere medicatie).

Personen met een positieve IGRA of anderszins bekende LTBI voorafgaande aan de reis kunnen na de reis niet worden onderzocht op een hernieuwde infectie. Zij dienen goed geïnformeerd te worden over de symptomen van tuberculose en hoe zij in geval van klachten moeten handelen. Hierbij dient onderscheid gemaakt te worden tussen immunocompetente en immunoincompetente personen:

- Immunocompetente personen:
 - bij klachten (hoesten > 4 weken) contact opnemen met afdeling tbc-bestrijding GGD
- Niet-immunocompetente personen (zie Tabel 3):
 - eenmalig X-thorax 12 weken na terugkeer
 - huisarts en behandelend arts schriftelijk informeren over advies aan de reiziger
 - laagdrempelige screening bij klachten door huisarts, behandelend arts of tbc-arts.

Personen met een hiv-infectie en/of stoornissen in de cellulaire weerstand²²

Voor personen met een hiv-infectie en/of een verminderde cellulaire weerstand is het moeilijk een eenduidig advies te geven. Het advies dient zeer specifiek gericht te zijn op de individuele (gezondheids)situatie.

Mate van afweerstoornis bij hiv-infectie

De mate van verhoogde vatbaarheid voor infecties wordt bij voorkeur ingeschat aan de hand van het aantal CD4-cellen in het bloed. Een praktische indeling is:

Mate van afweerstoornis	CD4-aantal
Gering	> 500 /mm ³
Matig	200 – 499 /mm ³
Ernstig	< 200 /mm ³

Combinatiebehandeling met highly active antiretroviral therapy (HAART) leidt bij patiënten met een ernstige afweerstoornis frequent tot aanzienlijke toename van het aantal en de functionaliteit van de CD4-lymfocyten. Hiv-geïnfecteerde personen met een CD4-aantal van > 500 /mm³ hebben in het algemeen een goede immunrespons. **BCG-vaccinatie is echter gecontra-indiceerd, ongeacht het CD4-celaantal.** Wat betreft de overige aspecten van reizigersadvisering kan bij hiv-geïnfecteerde personen met een geringe afweerstoornis de werkwijze gevolgd worden voor immunocompetente personen.

Voorlichting over de risico's van een tuberculose-infectie bij hiv-geïnfecteerden moet gericht zijn op alertheid op bij tuberculose passende symptomen.

Tabel A. Kinderen < 5 jaar

incidentie	beoogde duur van verblijf in maanden	
	1 tot 3 mnd	> 3 maanden
> 50/100.000	voorlichting	BCG* voor reis THT** (IGRA) 8 weken na terugkeer conform Tabel B

* Indien THT \geq 5mm: geen BCG
 ** Onderzoek op een LTBI na de reis kan in eerste instantie middels een THT plaatsvinden^{23 24}: 43% van de personen met BCG gevaccineerd na het eerste levensjaar, en 9% van de personen met BCG gevaccineerd in het eerste levensjaar heeft een (foutpositieve) THT \geq 10mm.

Tabel B. Immuuncompetente personen \geq 5 jaar in laag risicosetting

incidentie per 100.000 volgens WHO	beoogde duur van verblijf in maanden			
	3-6 mnd	6-12 mnd	12-24 mnd	> 24 mnd
50-100	voorlichting			
100-200	voorlichting		THT/IGRA* 8 weken na terugkeer	BCG** voor reis THT*** (IGRA) 8 weken na terugkomst
200-400	voorlichting	THT/IGRA* 8 weken na terugkeer	BCG** voor reis THT*** (IGRA) 8 weken na terugkomst	
> 400	THT/IGRA* 8 weken na terugkeer			

* Geen THT maar wel IGRA na de reis indien voor de reis THT positief en IGRA negatief
 ** Indien THT \geq 5mm: geen BCG
 *** Indien een BCG-vaccinatie wordt gegeven voor de reis dan dient onderzoek op een LTBI na de reis in 1^e instantie middels een THT plaats te vinden.

Tabel C. Immuuncompetente personen \geq 5 jaar in hoog risicosetting

incidentie volgens WHO	beoogde duur van verblijf in maanden		
	1-3 mnd	3-6 mnd	> 6 mnd
50-100	THT/IGRA* 8 weken na terugkeer	THT/IGRA* 8 weken na terugkeer	BCG** voor reis THT*** (IGRA) 8 weken na terugkomst
> 100	THT/IGRA* 8 weken na terugkeer	BCG** voor reis THT*** (IGRA) 8 weken na terugkomst	

* Geen THT maar wel IGRA na de reis indien voor de reis THT positief en IGRA negatief
 ** Indien THT \geq 5mm: geen BCG
 *** Indien een BCG-vaccinatie wordt gegeven voor de reis dan dient onderzoek op een LTBI na de reis in 1^e instantie middels een THT plaats te vinden.

Tabel D. Personen met verminderde cellulaire weerstand

Voor definitie verminderde cellulaire weerstand: zie Annex 1

	beoogde verblijfsduur [#]		
	< 1 mnd	1-3 mnd	>3 mnd
Laag risico setting	Voorlichting arts	THT en/of IGRA 8 weken na terugkeer* Indien IGRA positief vóór reis: X-thorax	
Hoog risico setting**	THT en/of IGRA en X-thorax 8 weken na terugkeer*	THT en/of IGRA en X-thorax 8 weken na terugkeer*	** Overweeg periodiek iedere 3 maanden THT en/ of IGRA en X-thorax

Voorlichting door arts dient ongeacht de duur van het verblijf plaats te vinden. De reiziger dient bekend te zijn met het ziektebeeld van tuberculose bij immuungecompromitteerden en bij suspecte symptomen zo nodig tijdens de reis gerichte diagnostiek te laten verrichten. Bij klachten na terugkeer die bij tuberculose kunnen passen dient direct contact met de behandelaar te worden opgenomen.

* Houd rekening met foutnegatieve reacties als gevolg van de cellulaire immuundeficiëntie. Bij een negatieve THT en IGRA na terugkeer moet dan ook een inschatting worden gemaakt van het gelopen besmettingsrisico. Indien dit als hoog wordt ingeschat dient een thoraxfoto te worden gemaakt, waarbij ermee rekening moet worden gehouden dat deze atypische beelden kan tonen en zelfs 'foutnegatief' kan uitvallen.

** De tbc-arts stelt voorafgaande aan de reis de aard en bestemming van de reis ter discussie en brengt patiënt op de hoogte van het risico. Als cliënt toch gaat, adviseer laagdrempelig onderzoek bij klachten. In bijzondere gevallen kan primaire antimycobacteriële profylaxe worden overwogen. Hiervoor is overleg met een ter zake deskundig specialist noodzakelijk.

ANNEX 1. Personen met stoornissen in de cellulaire weerstand

Uit: LCR Protocollen reizigersadvisering. Hoofdstuk 4 Afweerstoornissen²².

Afweerstoornissen door een gestoorde cellulaire afweer (LCR)

Het cellulaire afweersysteem reageert specifiek tegen één micro-organisme of stof. Bij een eerste contact duurt het op gang komen van deze reactie enkele dagen. Bij een herhaald contact met hetzelfde antigeen is er een snellere en versterkte reactie door 'immunologisch geheugen'. Tot het cellulaire afweersysteem behoren met name lymfocyten.

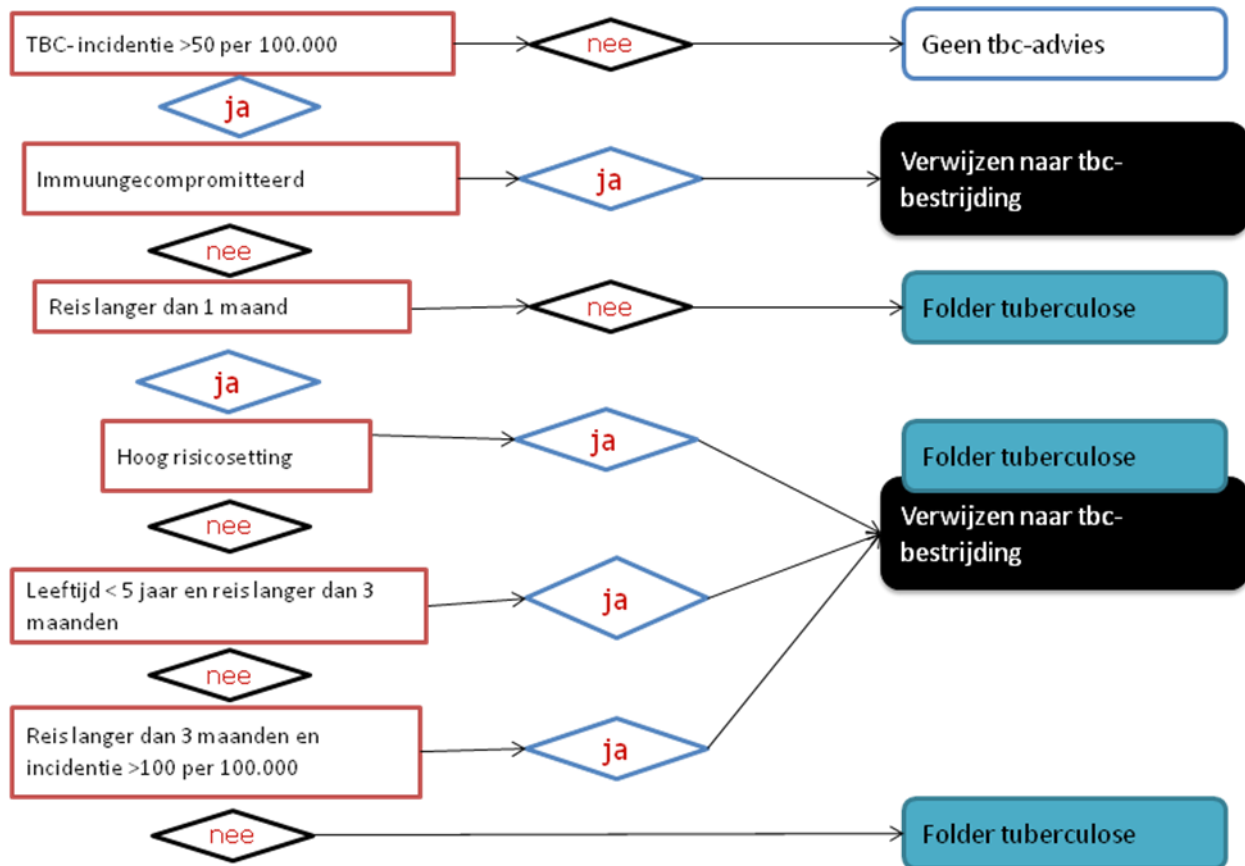
Een gestoorde cellulaire immuniteit geeft een verhoogd risico op intracellulaire pathogenen (zoals *Salmonella* spp. , *Mycobacterium* spp. en bepaalde virussen) en parasitaire infecties.

Voorbeelden van deze stoornissen zijn o.a.

- Medicamenteuze immunosuppressie ter behandeling van auto-immuunziekten of inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, etc.
Toegepaste immunosuppressiva zijn o.a.
 - Methotrexaat
 - Cyclofosfamide
 - Anti TNF-alfa
 - Anakinra
 - Leflunomide, etc.
- Hematologische maligniteiten zoals leukemie en lymfomen
- Gemetastaseerde solide tumoren
- Meerdere chemotherapeutica
- Hiv-gerelateerde afweerstoornissen.

ANNEX 2. Stroomschema's werkwijze:

1) Triage door reizigersadvisering



2) Triage door afdeling tbc-bestrijding

Stap 1:

Verminderde cellulaire weerstand volgens gezondheidsvragenlijst (Tabel 3) >> **Tabel D**

Stap 2:

Leeftijd < 5 jaar, indien ja

>> **Tabel A**

Stap 3:

Hoog risicosetting (Tabel 2), indien ja

>> **Tabel C**

Stap 4:

- Overigen

>> **Tabel B**

Referenties

1. Wetsteyn JC, Driessen SO, de Vries PJ, Cobelens FG, Kager PA. [Tropical diseases and imported disorders in 1763 patients seen at the Outpatient Clinic for Tropical Diseases, Academic Medical Center, Amsterdam (1996-1997)]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000 Nov 4;144(45):2152-6.
2. Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW, Schepp-Beelen AC, van Gerven PJ, van Kessel RP, et al. Association of tuberculin sensitivity in Dutch adults with history of travel to areas of with a high incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2001 Aug 1;33(3):300-4.
3. Kik SV, Mensen M, Beltman M, Gijsberts M, van Ameijden EJ, Cobelens FG, et al. Risk of travelling to the country of origin for tuberculosis among immigrants living in a low-incidence country. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Jan;15(1):38-43.
4. van Brummelen SE, Bauwens AM, Schlosser NJ, Arend SM. Kinetics of a tuberculosis-specific gamma interferon release assay in military personnel with a positive tuberculin skin test. *Clin Vaccine Immunol.* 2010 Jun;17(6):937-43.
5. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Mar 15;175(6):618-27.
6. IGRA CwR. Richtlijn IGRA. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds; 2011.
7. K Styblo JB, MW Borgdorff. Expected decrease in the tuberculosis incidence during the elimination phase. How to determine its trend? . The Hague: KNCV Tuberculosis Foundation; 1997.
8. Tan M, Menzies D, Schwartzman K. Tuberculosis screening of travelers to higher-incidence countries: a cost-effectiveness analysis. *BMC Public Health.* 2008;8:201.
9. Cobelens FG, Draayer-Jansen EW, Schepp-Beelen JC, van Gerven PJ, van Kessel RJ, van Deutekom H. [Limited tuberculin screening participation amongst travellers to countries with high tuberculosis incidence; reason to consider BCG vaccination for some travellers]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003 Mar 22;147(12):561-5.
10. Erkens CG, 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 Oct;36(4):925-49.
11. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb 15;55(1):19-26.
12. 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 Nov;36(5):1185-206.
13. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009 Dec;9(12):737-46.
14. Advisory Committee Statement (ACS) CtAoTMaTC. Risk Assessment and Prevention of Tuberculosis Among Travellers. Canada Communicable Disease Report: Public Health Agency of Canada 2009.
15. Lobue P. The Pre Travel consultation. CDC; 2011.
16. Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet.* 2005 Oct 22-28;366(9495):1443-51.
17. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 1993 Dec;22(6):1154-8.
18. Bakir M, Millington KA, Soysal A, Deeks JJ, Efee S, Aslan Y, et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med.* 2008 Dec 2;149(11):777-87.
19. Eisenhut M, Paranjothy S, Abubakar I, Bracebridge S, Lilley M, Mulla R, et al. BCG vaccination reduces risk of infection with Mycobacterium tuberculosis as detected by gamma interferon release assay. *Vaccine.* 2009 Oct 19;27(44):6116-20.
20. Abubakar I, Matthews T, Harmer D, Okereke E, Crawford K, Hall T, et al. Assessing the effect of foreign travel and protection by BCG vaccination on the spread of tuberculosis in a low incidence country, United Kingdom, October 2008 to December 2009. *Euro Surveill.* 2011;16(12).
21. NICE. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. National Institute for Health and Clinical Excellence. UK; 2011.
22. LCR. Protocollen Reizigersadviesing. Hoofdstuk 4 Afweerstoornissen.: Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing; 2011 2011.
23. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? [Review Article]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2006;10(11):1192-204.
24. Bozaykut A, Ipek IO, Ozkars MY, Seren LP, Atay E, Atay Z. Effect of BCG vaccine on tuberculin skin tests in 1-6-year-old children. *Acta Paediatr.* 2002;91(2):235-8.