



<b>Titel:</b>	<b>Tuberkulose hos børn og unge</b>
<b>Forfattergruppe:</b>	Alexandra Yasmin Collin Kruse, Anja Poulsen, Aase Bengaard Andersen, Bent Klug, Erik Svensson, Jens Veirum, Jonathan Glenthøj, Julie Prahl, Kim Kristensen, Lise Jensen, Mette Holm, Niels Fisker, Troels Lillebæk, Ulla Hartling, Ulrikka Nygaard
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Infektionspædiatrisk Selskab
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Ulrikka Nygaard. Mail: Ulrikka.Nygaard@regionh.dk

## Tuberkulose hos børn og unge Diagnostik og behandling

### Indholdsfortegnelse

Definitioner	1
Vigtige pointer	1
Indikationer for udredning	2
Diagnostiske metoder	2
Behandling	5
Opfølgning	7
Isolation	8
Smitteopsporing og anmeldelse	8
Referencer	8
Interessekonflikter	11

### Definitioner

- *Aktiv tuberkulose* (TB) – TB sygdom med symptomer fra f.eks. lunge, glandler eller CNS
- *Latent TB* – positiv Mantoux/Quantiferon<sup>®</sup>; smittet, aktiv TB er udelukket
- *TB eksposition* – aktiv TB i husstand (eller anden tæt kontakt)

### Vigtige pointer

- Al udredning og behandling af TB hos børn bør varetages på en børneafdeling. Ekstrapulmonal TB varetages på en børneafdeling med højt specialiseret funktion
- Risiko for sygdomsprogression ved latent TB og eksposition er højere hos børn end voksne, særligt hos børn < 5 år
- Indirekte TB test: Børn < 5 år: Mantoux + Quantiferon. Børn ≥ 5 år: Quantiferon
- Luftvejssekret til diagnostik mobiliseres ved induceret sputum og/eller ventrikelskylning
- Latent TB hos børn < 5 år behandles altid; hos større børn  *anbefales* behandling
- Behandling af latent TB er rifapentin og isoniazid én gang ugentligt i 3 måneder (> 2 år); alternativt isoniazid + rifampicin dagligt i 3 måneder
- Børn < 2 år med nylig TB eksposition (uden symptomer) bør behandles forebyggende uanset resultat af Mantoux/Quantiferon (risiko for udvikling af alvorlig sygdom inden test konverterer); i alderen 2-5 år anbefales behandling
- Ved ukompliceret lunge- eller glandel-TB med kendt resistens kan ethambutol udelades
- Børn før puberteten smitter sjældent (men det gør den voksne, der har smittet barnet)

## Indikationer for udredning

### Screening for latent TB

**Risikogrupper**, f.eks. adoptivbørn, immigranter og før biologisk behandling, kemoterapi og organtransplantation. Screening bør desuden overvejes ved langvarig systemisk steroidbehandling, især hos risikogrupper.

Screening inkluderer anamnese, objektiv undersøgelse samt Quantiferon/Mantoux (afhængig af alder; se 4a). Er Quantiferon/Mantoux positiv udvides med røntgen af thorax for at udelukke pulmonal TB (børn kan være asymptomatiske). Ved symptomer udredes som for aktiv TB (se 3b).

**Kendt eksposition**, dvs. aktiv TB i tæt omgangskreds f.eks. forælder eller bedsteforælder (sovet under samme tag). Screening inkluderer ovennævnte samt røntgen af thorax (fra start). Induceret sputum og/eller ventrikelskyl overvejes hos børn < 5 år.

Håndtering afhængig af alder:

- Nyfødte – er i høj risiko for hastig progression til dissemineret/CNS TB; udredning og behandling foretages på højt specialiseret børneafdeling og henvises akut
- < 5 år – tæt kendt eksposition indenfor 3 måneder hos et barn *uden* symptomer behandles forebyggende sv.t. latent TB, uanset Mantoux og Quantiferon (efter symptomer på aktiv TB er udelukket, se nedenfor) (risiko for hastig progression til dissemineret/CNS TB inden test konverterer). I nogle tilfælde kan 2-5 årige håndteres som  $\geq 5$  år, f.eks. ved formodning om minimal eksposition
- $\geq 5$  år – Quantiferon gentages 10 uger efter eksposition hvis initialt negativ

### Udredning for aktiv TB

Symptomer på sygdom omfatter hyppigst:

- Almene symptomer – feber, træthed, vægttab og/eller nattesved (skift af hovedpudebetræk/nattøj)
- Pulmonale symptomer – langvarig hoste eller persisterende lungeinfiltrat
- Ekstrapulmonale manifestationer – hyppigst lymfadenitis (granulomatøs inflammation), meningitis og osteoartikulær infektion. Sjældent andre organer som f.eks. tarm, nyrer, øjne og hud. Miliær/dissemineret sygdom, der spredes hæmatogent med affektion af flere organer, ses særligt hos børn < 1 år og immunsupprimerede børn, f.eks. HIV

Ved symptomer på aktiv TB optages detaljeret anamnese (inklusive eksposition), objektiv undersøgelse, Mantoux og/eller Quantiferon (afhængig af alder, se 4a), røntgen af thorax, blodprøver, bakteriologisk undersøgelse af relevant materiale (mikroskopi, PCR, D+R) og evt. anden billeddiagnostik afhængig af fokus (se 4c).

## Diagnostiske metoder

### Indirekte påvisning

Indirekte TB tests omfatter Mantoux og Quantiferon<sup>®</sup>. Positiv test indikerer, at barnet er smittet med *M. tuberculosis*, men skelner *ikke* mellem latent og aktiv TB (se tabel 1). Testene konverterer 2-10 uger efter eksposition. Mantoux/Quantiferon kan forblive positive i mange år, hvorfor de ikke kan anvendes til monitorering eller ved fornyet eksposition. Der er ingen aldersgrænser for anvendelse, men pga. lav sensitivitet for begge undersøgelser, specielt hos små børn, anbefales:

- Børn < 5 år – Mantoux + Quantiferon (screening uden kendt eksposition evt. blot én test)
- Børn ≥ 5 år – Quantiferon

### Mantoux hudtest

- Tuberkulin 0,1 ml (2 TE) injiceres intrakutant volart på midterste tredjedel af underarmen (med synlig papir (6-10 mm), hvis korrekt sat). NB. Tuberkulin trækkes først op lige før anvendelse
- Aflæsning efter 48-72 timer af induration (hævelse, *ikke* rødme)
- **Positiv test** > 5 mm

Risiko for falsk positiv test: 1) BCG vaccination (lille risiko, hvis det er flere år siden barnet er vaccineret) og 2) infektion med atypiske mykobakterier.

Risiko for falsk negativ test: 1) Lav sensitivitet (kun 50% ved dissemineret/CNS TB; 80-90% ved pulmonal TB), 2) ukorrekt injektion (f.eks. for dybt), 3) tuberkulin optrukket > 20 minutter inden injektion, 4) co-infektion (f.eks. influenza, skoldkopper og mæslinger), 5) immunsuppression eller underernæring, 6) alder < 3 måneder (lavere sensitivitet) og 7) nylig smitte (< 10 uger).

### Blodprøve (Quantiferon<sup>®</sup>)

Risiko for falsk positiv test: 1) Ved værdier i området 0,35-0,99 IU/ml (lige over cut-off; dette skyldes høj testvariabilitet) og 2) infektion med atypiske mykobakterier (sjældent); testen har ikke krydsreaktion ikke BCG vaccination.

Borderline positivt resultat (0,35-0,99 IU/ml): Resultatet sammenholdes med TB ekspositions styrke og risikoen for at udvikle TB. Testen kan gentages (f.eks. efter 1-2 uger og efter 2 måneder) for at sandsynliggøre, om barnet har en reel positiv test.

Risiko for falsk negativ test: Som Mantoux

### Direkte påvisning

*Mycobacterium tuberculosis* kan påvises ved mikroskopi (syrefaste stave), DNA undersøgelse og dyrkning af relevant materiale, hyppigst luftvejssekret. Dyrkning er gold standard og bør altid foretages.

Ved mistanke om pulmonal TB undersøges induceret sputum og/eller ventrikelskyl, da børn sjældent kan ekspektorere selv. Induceret sputum, i kombination med ventrikelskyl, kan formentligt øge diagnostisk udbytte sammenlignet med ventrikelskyl alene. Som minimum tages i alt 3 prøver, 3 på hinanden følgende dage (diagnostisk udbytte 60-80% ved 3 prøver mod 20-40% ved 1 prøve). Desuden kan DNA fra bakterier, som barnet har sunket, detekteres i fæces (sensitivitet 30-50%) (1 prøve sendes til SSI).

### Induceret sputum

Inhaleret hyperten NaCl mobiliserer sekret fra lungerne, som efterfølgende kan aspireres (mindre børn) eller hostes op (større børn):

1. Ventoline inhalation (nedsætter risikoen for bronkospasme)
2. Hyperton NaCl inhalation 10-15 min (4 ml 1 mmol/ml)
3. Mobiliseret trachealsekret aspireres (dybt nasal sugning med sort kateter) eller hostes op

Personale bør anvende FFP2-maske. Der luftes grundigt ud på stuen (med fri luft) efter hver patient (med fordel sidst på programmet).

### Ventrikelskyl

Ventrikelskyl foretages om morgenen *fastende* (min. 6 timer) til aspiration af mobiliseret luftvejssekret (som barnet har slugt i løbet af natten). Ammebørn før næste måltid. Personale bør overveje maske under proceduren (som ovenfor anført), da undersøgelsen kan provokere hoste.

1. Aspiration på nasogastrisk sonde
2. Efterfølgende skylles med 100 ml sterilt vand, før gentaget aspiration (af så meget væske som muligt)
3. Væsken (fra begge aspirationer) sendes straks til SSI (mikroskopi, D+R og DNA) i steril container). Hvis modtagelse forventes mere end 24-48 timer efter, tilsættes 200 mg bikarbonat/100 ml prøve før forsendelse.

### Andet materiale

For øvrigt materiale inkl. spinalvæske (2-5 ml), pleuravæske, biopsi, pus mm, se SSI (<http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/144.aspx>).

### Øvrig diagnostik

Øvrig diagnostik afhængig af fokus

- Røntgen af thorax – kendt eksposition, positiv Mantoux/Quantiferon eller symptomer. Kan være normalt ved tidlig lunge TB og ekstrapulmonal TB (50% af børn med TB meningitis har normalt røntgen af thorax)
- Hæmatologi, lever- og nyretal, CRP, SR
- Ultralyd, CT, PET-CT eller MR-scanning – afhængig af symptomer og alder; altid CT/MR af cerebrum ved mistanke om CNS TB
- Lumbalpunktur – alle børn < 1 år med aktiv TB og for andre aldersgrupper ved mistanke om meningitis. CT/MR anbefales før.
- HIV, hepatitis B og C – efter aktiv TB er verificeret

**NB** CT/MR af cerebrum og lumbalpunktur hos *alle* børn < 1 år med aktiv TB uanset CNS symptomer (risiko for asymptomatisk CNS involvering).

## Behandling

### Profylaktisk behandling af latent TB

Latent TB diagnosticeres ved positiv Quantiferon og/eller Mantoux hos et barn uden symptomer og normalt røntgen af thorax. Ved latent TB er den årlige risiko for at udvikle sygdom op til 50% for børn < 2 år, 5-25% for børn 2-5 år og livstidsrisiko er 2-10%. Af de børn der udvikler sygdom, gør halvdelen det indenfor de første to år efter smitte.

Behandlingsindikation:

- < 5 år: Alle med latent TB behandles profylaktisk (sekendt TB eksposition, side 2)
- ≥ 5 år: Profylaktisk behandling *anbefales*

Profylaktisk behandling (doser, se tabel 2):

- 1. valg: Rifapentin (langtidsvirkende rifampicin) og høj dosis isoniazid én gang ugentligt i 3 måneder (12 gange i alt)
- 2. valg: Isoniazid + rifampicin dagligt i 3 måneder
- 3. valg: Isoniazid dagligt i 6 måneder
- 4. Valg: Rifampicin dagligt i 4 måneder

Isoniazid + rifapentin er 1. valg pga. samme effekt og bivirkninger som andre regimer, men højere adhærence pga. kun 12 doseringer i alt. Isoniazid monoterapi anbefales, hvis barnets øvrige medicin interagerer med rifampicin.

### Behandling af aktiv TB udenfor CNS

**Initialbehandling:** Isoniazid + rifampicin + pyrazinamid + ethambutol

- 4-stof behandling i 2 måneder (tabel 2)
- Ethambutol kan undlades ved ukompliceret lunge- eller glandel-TB, såfremt 1) HIV negativ, 2) ekspektorat mikroskopi-negativ og 3) lille risiko for isoniazid resistens (barn/smittekilde med undersøgt resistensmønster eller eksposition fra et lav-prævalens område)
- Prednisolon ved stridor og pericarditis, samt evt. ved pleuritis (øger væskereabsorption) og abdominal TB (reducerer risikoen for striktur). Dosis: 2 mg/kg i 2 uger (maks 60 mg), herefter 2 ugers aftrapning. Husk calcium og D-vitamin.

**Kontinuationsbehandling:** Isoniazid + rifampicin

- Initialbehandling efterfølges af 2-stof behandling i 4 måneder ved TB i lunger, glandel og abdomen (i alt 6 måneders behandling) og 10 måneder ved osteoartikulær TB (i alt 12 måneders behandling). Behandlingen kan forlænges ved komplikationer (som manglende behandlingsrespons, lav behandlingsadhærens eller behandlingspauser).

**Ved resistens** anbefales konference med SSI (vagthavende læge på Nationalt Referencelaboratorium for TB & Mykobakterier ) og infektionsmediciner med ekspertfunktion i TB.

**Supplerende pyridoxin** (vitamin B6): Anbefales kun rutinemæssigt til børn i høj risiko for isoniazid-induceret perifer neuropati (spædbørn der ammes fuldt, teenagere, HIV positive, underernærede og CNS TB).

**Husk:**

- Medicin tages fastende, f.eks. om morgenen (½-1 time før morgenmad) eller om aftenen lige før sengetid (2 timer efter sidste måltid), idet absorption halveres med mad for både isoniazid og rifampicin
- Alle præparater doseres x 1 dagligt, også prednisolon
- Paradoksal behandlingsreaktion kan forekomme måneder efter påbegyndt behandling
- TB hos HIV-positive børn behandles af pædiatrisk HIV ekspert

**Tabel 2 Doser**

<b>DOSER</b> mg/kg x1 dagligt	<b>Latent TB</b>	<b>Aktiv TB</b>	<b>Maks dosis (mg)</b>	<b>Praktik</b>
<b>ISONIAZID</b>	10 (dagligt) eller 15-25 <sup>2</sup> (ugenligt)	10 (10-15) <sup>1</sup>	300 (900 mg) <sup>2</sup>	Faste. Mikstur (alternativt kan tabletter knuses)
<b>RIFAMPICIN</b>	15	15 (10-20)	600	Faste. Mikstur (alternativt kan kapsler åbnes)
<b>RIFAPENTIN</b> <sup>3</sup> NB! Kun x 1 ugentligt	10-14 kg: 300 15-25 kg: 450 25-32 kg: 600 32-50 kg: 750 > 50 kg: 900		900	
<b>PYRAZINAMID</b>	-	35 (30-40)	2000	
<b>ETHAMBUTOL</b>	-	20 (15-25) <sup>3</sup>	1200	
<b>PYRIDOXIN (B6)</b>	-	-/+		10 mg < 5 år; 20 mg > 5 år

<sup>1</sup> Isoniazid dosisinterval 10-15 mg jvf. guidelines fra USA/SA. WHO anbefaler intervallet 7-15  
<sup>2</sup> Når isoniazid anvendes én gang ugentligt med rifapentin er dosis høj: < 12 år 25 mg/kg/dosis og > 12 år 15 mg/kg/dosis (maks 900 mg)  
<sup>3</sup> Der skal søges om udleveringstilladelse på rifapentin (Priftin) til hver patient  
<sup>4</sup> Ethambutol kan udelades ved ukompliceret lunge- og glandel-TB, hvis lille risiko for isoniazid resistens (se ovenfor)

**Behandling af CNS TB**

Behandling af CNS TB er en specialistopgave, der bør varetages på en højt specialiseret afdeling. Der er to mulige anti-TB behandlingsregimer:

- Standardbehandling med 12 måneders behandling
  - 4-stof behandling i 2 måneder: Isoniazid + rifampicin + pyrazinamid (doser, se tabel 2) + *ethionamid* (20 mg/kg, maks 750)
  - 2-stof behandling i efterfølgende 10 måneder: Isoniazid + rifampicin (sammen dosis som ovenfor)
- eller
- Høj-dosis 4-stof behandling i 6 måneder:
  - Ethionamid (20 mg/kg, maks 750) + isoniazid (20 mg/kg, maks 400) + rifampicin (20 mg/kg, maks 600 mg) + pyrazinamid (40 mg/kg, maks. 2000 mg)
  - NB! Ingen efterfølgende 2-stofs kontinuationsbehandling

Derudover (for begge behandlingsregi):

- Prednisolon (eller Solu-Medrol) i 4-6 uger, herefter 2 ugers aftrapning
- Pyridoxin (pga. høj dosis isoniazidbehandling)
- Linezolid (peroral eller intravenøst) – supplement til øvrig TB behandling kan overvejes ved fortsat feber og/eller manglende neurologisk fremgang efter 1-2 ugers behandling

Behandling forlænges ved komplikationer som manglende behandlingsrespons, lav behandlingsadhærens eller CNS tuberkulomer/abscesser.

### Husk:

- Medicin gives fastende
- Rifampicin gives rutinemæssigt peroralt, men kan gives intravenøst de første 1-2 uger, hvis absorptionen vurderes nedsat
- Ved bivirkninger til ethionamid med kvalme og opkast (ofte de første uger), kan døgndosis fordeles på to. Evt. suppleres med ondansetron. Kan desuden gives separat (så øvrig medicin ikke kastes op)

## Opfølgning

Opfølgning af behandling mht. adhærens, respons og bivirkninger er altid indiceret (tabel 3). Der informeres om bivirkninger, herunder tegn på medicininduceret hepatitis (kvalme, opkast, mavesmerter og ikterus (< 1% af børn i behandling med isoniazid og rifampicin)), føleforstyrrelser (isoniazid) samt nedsat syn (skarphed og farve ved ethambutol). Rifampicin/rifapentin medfører ofte rødfarvning af urin og tårer.

Respons på behandlingen forventes indenfor 2 måneder.

**Tabel 3 Opfølgning**

	Klinisk kontrol <sup>1</sup>	Blodprøver	Røntgen	Øjenlæge <sup>2</sup> (børn < 5 år)
<b>LATENT TB</b>	2 uger 6 uger 3 måneder (afslut. af beh)	Hæmatologi + levertal <sup>3</sup> -	- - -	- - -
<b>AKTIV TB</b>	2 uger 2 måneder 4+6 måneder (afslut. af beh) (8+) 12-18 måneder	Hæmatologi, levertal <sup>3</sup> + CRP/SR Hæmatologi, levertal + CRP/SR - -	- + (+) <sup>4</sup> -	+ + + -
<b>TB MENINGI- TIS</b>	2 uger Hver måned <sup>5</sup> 6 måneder (afslut. af beh) 8+12+24 måneder	Hæmatologi, levertal <sup>3</sup> , TSH/T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub> Hæmatologi, levertal, TSH/T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub> TSH/T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub>	- - CT/MR	- - - -

<sup>1</sup> Tidspunkt efter behandlingsstart. Justeres individuelt afhængig af sygdom, respons, familie, adhærens og bivirkninger

<sup>2</sup> Ved ethambutol anbefales øjenlægekontrol hver 4. uge hos børn < 5 år

<sup>3</sup> Ved hepatitis eller påvirkede levertal før start monitoreres hyppigere

<sup>4</sup> Evt. røntgen af thorax ved behandlingsafslutning

<sup>5</sup> Evt. kun blodprøver og klinisk kontrol måned 1+2+4+6

## Serumkoncentrationsbestemmelse



Serumkoncentrationsbestemmelse kan være indiceret i særlige situationer som mistanke om behandlingssvigt, langsomt behandlingsrespons, bivirkninger, interaktioner, dårlig adhærens, genetiske årsager til variationer i lægemiddelmetabolisme eller sygdomme, der kan påvirke optagelsen og/eller omsætningen af lægemidlerne (vedr. prøvetagning se <http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/1000-1099/1012.aspx>)

## Isolation

Børn med TB smitter sjældent (få bakterier i ekspektorat og lille hostekraft, specielt børn < 10 år) og isoleres som udgangspunkt ikke. På diagnosetidspunktet kan voksne i husstanden være smitekilden, og barnet og forældre/bedsteforældre bør derfor isoleres indtil mistanken om pulmonal TB hos de ledsagende voksne er afkræftet (normalt røntgen af thorax).

I følgende tilfælde skal børn med TB være isolerede: 1) Pulmonal kaverne, 2) udtalt lungeaffektion, 3) laryngeal involvering, 4) mikroskopi-positiv sputum og 5) alder < 1 måned.

## BCG vaccination

BCG vaccine er en levende, intradermal vaccine. Statens Serum Institut anbefaler vaccinen til:

- Nyfødte, hvis forældre er fra et TB endemisk land (incidens >40 tilfælde per 100.000 indbyggere)
- Til børn af indvandrere under 12 år, som står for at skulle besøge slægtninge i TB-endemiske lande
- Til børn under 12 år, som med deres forældre skal opholde sig i længer tid (> 6 måneder) i TB endemiske lande

Vaccinen bør gives en måned før rejse.

Immunsupprimerede børn bør ikke vaccineres. Vaccinen er ikke gratis.

## Smitteopsporing og anmeldelse

Nærmeste voksne familiemedlemmer til børn med TB henvises til regional lungeklinik til screening. Mindreårige søskende undersøges i afdelingen.

**Anmeldelse:** Tuberkulose er individuelt anmeldelsespligtig (formular 1515 til SSI og embedslæge).

## Referencer

- Red Book (2015). Edited by Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. American Academy of Pediatrics (30<sup>nd</sup> ed.)
- Blue book (2016): Manual of Childhood Infections. Royal College of Paediatrics and Child Health (4<sup>th</sup> ed.)
- NICE guideline (2016). Tuberculosis. UK National Institute for Health and Care Excellence (ng33)
- WHO (2014). Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (2<sup>nd</sup> ed.)
- WHO: Latent Tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management 2018 ISBN 978-92-4-155023-9



- Principper for diagnostik og behandling af tuberkulose (2015). Dansk Selskab for Infektionsmedicin Infektionsmedicins Selskab.
- Statens Serum Institut. [www.ssi.dk](http://www.ssi.dk)
- Sundhedsstyrelsen (2015): Vejledning om tuberkulose – anmeldelse, smitteopsporing og hygiejne
- Nationale infektionshygiejniske retningslinjer (2016). Statens Serum Institut
- Nygaard U, Poulsen A, Nielsen AY, Ravn P, Vissing NH. Borderline Quantiferon in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jul 8. doi: 10.1097/INF.0000000000002416. [Epub ahead of print]
- Gwee A, Coghlan B and Curtis N. What are the options for treating latent TB infection in children? Towards evidence based medicine for paediatricians. *Arch Dis Child*. 2013;98:468-474
- Hatherill M, Hawkrigde T, Zar H, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, Geiter L, Hanekom W, Hussey G. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009;94:195-201
- Hermansen T, Lillebaek T, Hansen ABE, Andersen PH, Ravn P. QunatiFERON-TB Gold In-Tube test performance in Denmark. *Tuberculosis* 2014;96:616-621
- Levy ML, Rigaudière F, Lauzanne A, Koehl B, Koehl I, Lorrot M, Faye A. Ethambutol-related impaired visual function in children less than 5 years of age treated for a Mycobacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:346-350
- Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, Benedetti A, Menxies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int Tuberc Lung Dis* 2011;15(8):1018-1032
- Mukherjee A, Singh S, Lodha R, Singh V, Hesselning A, Grewal HM, Kabra S. Ambulatory gastric lavages provide better yields of Mycobacterium tuberculosis than induced sputum in children with intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1313-1317
- Parashar D, Kabra SK, Lodha R, Singh V, Mukherjee A, Arya T, Grewal H, Singh S. Does neutralization of gastric aspirates from children with suspected intrathoracic tuberculosis affect mycobacterial yields on MGIT culture? *J Clin Microbiol*. 2013;51:1753-6
- Planting NS, Visser GL, Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Zar HJ. Safety and efficacy of induced sputum in young children hospitalised with suspected pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:8-12
- Rahman N, Pedersen KK, Rosenfeldt V, Johansen IS. Challenges in diagnosing tuberculosis in children *Dan Med J* 2012;59:A4463
- Rose MV, Kimaro G, Kroidl I, Hoelscher M, Bygbjerg IC, Mfinanga SM, Ravn P. Evaluation of QuanfiREFON micortube using 0.9 ml blood, for diagnosing tuberculosis infection. *Eu Respir J* 2013; 41: 909-916
- Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, Gourgiotis D, Tsolia MN. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: Results of an 11-year randomized study. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:715-22
- Sun L, Tian JL, Yin QQ, Xiao J, Li JQ, Guo YJ, Fent GS, Peng XX, Qi H, Xu F, Jiao WW, Shen C, Shen AD. Performance of the Interferon Gamma Release Assays in Tuberculosis Disease in Children Five Years Old or Less. *Plos One* 2015;10:e0143820
- Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, Shingadia D. Diagnostic Tests for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1014-1019

- Turkuva A, Welch SB, Paton JY, Riordan A, Williams B, Patel SV, Clark JE, Bernatoniene J, Doerholt K, Child F, Walters S, Riddell A, Shingadia D, Liebeschuetz and Kampmann B. Management of paediatric tuberculosis in leading UK centres: unveiling consensus and discrepancies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1047-56
- Zar Hj, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365:130-34
- Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveria R, Moro RN, Shang N, Goldberg SV, Sterling TR: Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents. [JAMA Pediatr.](#) 2015 Mar;169(3):247-55
- Statens Serum Institut: EPINYT uge 27a+b – 2017  
<https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge%2027a%20-%202017.aspx>

## TB meningitis

### Baggrund for behandlingsanbefaling (4-stofs behandling i 6 måneder):

Studier fra Sydafrika har vist at 4-stof behandling i 6 måneder til børn med TB meningitis er mindst ligeså effektivt som det traditionelle 12-måneders regime, hvorfor denne behandling anbefales (van Toorn et al, 2014a).

Fordelene ved dette behandlingsregime omfatter:

- 1) Behandlingsvarighed er 6 måneder, dvs.  $\frac{1}{2}$  år kortere end traditionelt, hvilket har stor betydning for barnet og familien (bl.a. skal barnet sluge op til 1000 piller mindre), *uden* øget risiko for recidiv (Thoorn, 2014)
- 2) Ethionamid penetrerer til CNS og anvendes derfor i stedet for ethambutol (som ikke penetrerer til CNS)
- 3) Isoniazid, rifampicin og pyrazinamid doseres højere end vanligt (tabel 1), hvilket resulterer i højere medicinkoncentrationer i CNS og bakteriedrab (Donald, 2010; Savic, 2015)
- 4) Alle 4 præparater gives i *hele* behandlingsperioden (dvs. 6 måneder og *ikke* kun de to første måneder), dvs. højere medicinkoncentrationer i CNS i hele behandlingsperioden
- 5) Bivirkningerne er få, primært kvalme og opkastninger (10%, specielt i de første uger af behandlingen), forhøjede levertal (7% ALAT > 125) og ethionamid-induceret hypothyroidisme sidst i behandlingsperioden (spontan normalisering efter behandlingsophør)
- 6) Mortaliteten er muligvis lavere (4%) end ved 12 måneders behandling (20%) og neurologiske senfølger tilsvarende (50% for begge behandlingsregimer). Der findes ingen randomiserede kontrollerede studier.
- 7) Behandling forlænges ved komplikationer (som lav behandlingsadhærens, manglende behandlingsrespons eller tuberkulomer).

Referencer:

- Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR, Becerra MC. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):947-57
- Donald PR, Seifart HI. Cerebrospinal fluid concentrations of ethionamide in children with tuberculous meningitis. *J Pediatr.* 1989;115(3):483-6
- Donald PR. Cerebrospinal fluid concentrations of antituberculosis agents in adults and children. *Tuberculosis* 2010;90(5):279-92
- Li H, Lu J, Liu J, Zhao Y, Ni X, Zhao S. Linezolid is Associated with Improved Early Outcomes of Childhood Tuberculous Meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;17 (Epub ahead of print)
- Savic RM, Ruslami R, Hibma JE, Hesseling A, Ramachandran G, Ganiem AR, Swaminathan S, McIlleron H, Gupta A, Thakur K, van Crevel R, Aarnoutse R, Dooley KE. Pediatric tuberculous meningitis: Model-based approach to determining optimal doses of the anti-tuberculosis drugs rifampin and levofloxacin for children. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(6):622-9

- Solomons RS, Visser DH, Donald PR, Marais BJ, Schoeman JF, van Furth AM. The diagnostic value of cerebrospinal fluid chemistry results in childhood tuberculous meningitis. *Childs Nerv Syst.* 2015;31(8):1335-40
- South African Guidelines for the Management of Tuberculosis in children. Department of Health, Republic of South Africa, 2013
- Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol.* 2013;12(10):999-1010
- van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, van Elsland SL, Donald PR, Schoeman JF. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014a;33(3):248-52
- van Toorn R, Schaaf HS, Schoeman JF. In reply: short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014b;33(9):993-4

## Interessekonflikter

Ingen