



Titel:	Tuberkulose hos børn og unge
Forfattergruppe:	Alexandra Kruse, Anja Poulsen, Aase Bengaard Andersen, Bent Klug, Freddy Karup Pedersen, Jens Veirum, Jonathan Glenthøj, Julie Prahl, Kim Kristensen, Lise Jensen, Mette Holm, Niels Fisker, Troels Lillebæk, Ulla Hartling, Ulrikka Nygaard
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Infektionspædiatrisk Selskab
Tovholders navn og mail:	Ulrikka Nygaard. Mail: Ulrikka@dadlnet.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[®], hvor 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
- Diagnostisk anbefales hos børn < 5 år: Mantoux + Quantiferon og ≥ 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
- Som forebyggende behandling af latent TB anbefales isoniazid + rifampicin i 3 måneder
- Nylig kendt TB eksposition hos børn < 2 år behandles forebyggende uanset resultat af Mantoux/Quantiferon (risiko for alvorlig sygdom inden test konverterer); i alderen 2-5 år anbefales behandling
- Ved ukompliceret lunge- eller glandel-TB med kendt resistensmønster 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. Screening bør desuden overvejes før kemoterapi og 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

Tiltag afhænger af alder:

- Nyfødte – er i høj risiko for hastig progression til dissemineret-/CNS-TB; udredning og behandling foretages på højt specialiseret afdeling
- < 5 år – tæt kendt eksposition indenfor 3 måneder hos et barn *uden* symptomer behandles forebyggende behandling sv.t. latent TB, uanset Mantoux og Quantiferon (pga. risiko for hastig progression til dissemineret TB, inkl. meningitis inden test konverterer). I nogle tilfælde håndteres 2-5 årige som ≥ 5 år, f.eks. ved formodning om minimal eksposition
- ≥ 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), objektivt 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[®]. 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, 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 på 6-10 mm efter injektion, 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 og 2) infektion med atypiske mykobakterier.

Risiko for *falsk negativ* test: 1) Lav sensitivitet (kun 50% ved dissemineret TB og TB meningitis; 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®)

Quantiferon (eller T-spot®) (interferon gamma *release* test) har høj TB specificitet og krydsreagerer ikke med tidligere BCG vaccination eller infektion med atypiske mykobakterier (med enkelte undtagelser). Sensitiviteten svarer til Mantoux.

Table 1 Fortolkning af indirekte tests:

Quantiferon	+	+	-	-
Mantoux	+	-	+	-
Fortolkning	Latent TB eller Aktiv TB	Latent TB eller Aktiv TB med negativ Mantoux	BGC vaccination eller Atypiske mykobakterier Aktiv TB med negativ Quantiferon	Ikke TB eller Aktiv TB med negative test

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 hypertont 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. Ved mistanke om resistent TB anvendes FFP3-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). 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:

1. valg: Isoniazid + rifampicin i 3 måneder (dosis, se tabel 2)
2. valg: Isoniazid i 6 måneder

Isoniazid + rifampicin er 1. valg pga. effekt, behandlingsvarighed og få bivirkninger. 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

DOSE mg/kg x1 dagligt	Latent TB	Aktiv TB	Maks dosis (mg)	Praktik
ISONIAZID	10	10 (10-15) ¹	300	Faste. Mikstur (alternativt kan tabletter knuses)
RIFAMPICIN	10	15 (10-20)	600	Faste. Mikstur (alternativt kan kapsler åbnes)
PYRAZINAMID	-	35 (30-40)	2000	
ETHAMBUTOL	-	20 (15-25) ²	1200	
PYRIDOXIN (B6)	-	-/+		10 mg < 5 år; 20 mg > 5 år

¹ Isoniazid dosisinterval 10-15 mg jvf. guidelines fra USA/SA. WHO anbefaler intervallet 7-15
² 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. adhærence, 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 medfører ofte rødfarvning af urin og tårer.

Respons på behandlingen forventes indenfor 2 måneder.

Tabel 3 Opfølgning

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

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

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

³ Ved hepatitis eller påvirkede levertal før start monitoreres hyppigere

⁴ Evt. røntgen af thorax ved behandlingsafslutning

⁵ 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.

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 (30nd ed.)
- Blue book (2016): Manual of Childhood Infections. Royal College of Paediatrics and Child Health (4th 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 (2nd ed.)
- Principper for diagnostik og behandling af tuberkulose (2015). Dansk Selskab for Infektionsmedicin Infektionsmedicins Selskab.
- Statens Serum Institut. www.ssi.dk
- Sundhedsstyrelsen (2015): Vejledning om tuberkulose – anmeldelse, smitteopsporing og hygiejne
- Nationale infektionshygiejniske retningslinjer (2016). Statens Serum Institut
- 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, Hawkrige 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. QuantiFERON-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, Hesseling 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, Hesselting 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

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