



| | |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Titel: | Tuberkulose hos børn og unge |
| Forfattergruppe: | Alexandra Yasmin Collin Kruse, Anja Poulsen, Aase Bengård 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 |
| Fagligt ansvarlige DPS-udvalg: | Infektionspædiatrisk Selskab |
| Tovholders navn og mail: | Alexandra Kruse (alexandra.yasmin.collin.kruse.01@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 | 8 |
| Isolation | 9 |
| Smitteopsporing og anmeldelse | 9 |
| Referencer | 10 |
| Interessekonflikter | 13 |

Definitioner

- TB *sygdom* (TBS) er aktiv sygdom med symptomer fra f.eks. lunge, glandler eller CNS
- TB *infektion* (TBI) er latent infektion med påvist smitte, positiv Mantoux/Quantiferon®, og udelukket TBS
- TB *eksposition* er kendt TBS i husstand (eller anden tæt kontakt)

Vigtige pointer

- Al udredning og behandling af TB hos børn bør varetages på en børneafdeling
Ekstrapulmonal TBS varetages på en børneafdeling med højt specialiseret funktion
- Risiko for sygdomsprogression ved TB eksposition og TBI er højere hos børn end voksne, særligt hos børn < 5 år
- Indirekte TB test: Quantiferon anvendes til alle, < 2-5 år kan evt. suppleres med Mantoux
- Luftvejssekret til diagnostik mobiliseres ved induceret sputum og/eller ventrikelskylning. Desuden kan fæces anvendes
- TBI behandles, særligt vigtigt hos børn < 5 år
- Behandling af TBI er rifapentin og isoniazid ugentligt i 3 måneder (> 2 års alder); alternativt isoniazid + rifampicin dagligt i 3 måneder

- Nylig TB eksposition hos børn < 2-5 år *uden* symptomer opstartes i forebyggende behandling, uanset resultat af Mantoux/Quantiferon (pga. risiko for udvikling af alvorlig sygdom inden test konverterer). I alderen 2-5 år kan eksposition undtagelsesvist ses an under opfølgning, hvis f.eks. eksponering skønnes minimal
- Ved ukompliceret lunge- eller glandel-TB med kendt resistens hos børn 3 mdr. -16 år er behandling simplificeret; ethambutol udelades og samlet behandling afkortes til 4 måneder
- Børn før puberteten smitter sjældent (men det gør den voksne, der har smittet barnet)

Udredning

Screening for TB infektion (TBI)

Risikogrupper, opvækst i højendemiske områder (f.eks. Asien, Afrika og Østeuropa) 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). Er Quantiferon/Mantoux positiv udvides med røntgen af thorax for at udelukke pulmonal TB (børn kan være asymptomatiske). Ved symptomer udredes som for TBS.

Kendt eksposition, TBS 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. Kan suppleres med fæces (uanset alder).

Håndtering afhængig af alder:

- Kongenit/nyfødt – er i høj risiko for hastig progression til dissemineret/CNS TB; udredning og behandling foretages på højt specialiseret børneafdeling og henvises akut
- < 5 år – med kendt nylig eksposition indenfor de sidste 3 måneder hos et barn *uden* symptomer (se TBS nedenfor) opstartes i TBI-behandling, uanset resultat af Mantoux og Quantiferon pga. risiko for hastig progression til dissemineret/CNS TB inden test konverterer. I enkelte tilfælde kan 2-5 år håndteres som ≥ 5 år, f.eks. ved formodning om minimal eksposition

Quantiferon gentages cirka 10 uger efter eksposition, hvis initialt negativ.

Udredning for TB sygdom

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 i 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. ved HIV

Ved symptomer på TBS optages detaljeret anamnese (inkl. eksposition), objektiv undersøgelse, Mantoux /Quantiferon (afhængig af alder), røntgen af thorax, blodprøver, bakteriologisk undersøgelse af relevant materiale (til mikroskopi, PCR, D+R) og evt. anden billeddiagnostik afhængig af fokus.

Diagnostik

Indirekte påvisning

Indirekte TB tests omfatter Mantoux og Quantiferon[®]. Positiv test indikerer, at barnet er smittet med *M. tuberculosis*, men skelner *ikke* mellem infektion (TBI) og sygdom (TBS). Testene konverterer 2-10 uger efter eksposition og kan derfor gentages efter 10 uger hvis de initialt er negative. 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 < 2- 5 år; Quantiferon evt. + Mantoux (screening uden kendt eksposition evt. blot 1 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 mycobakterier.

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)

Risiko for falsk positiv test: 1) Ved værdier i området 0,35-0,99 IU/ml rapporteres ofte som "borderline positiv" (lige over cut-off og skyldes høj testvariabilitet) og 2) infektion med atypiske mycobakterier (sjældent). Testen krydsreagerer ikke med BCG-vaccine.

Ved borderline positivt resultat vurderes risiko for TBS. Testen kan gentages (f.eks. efter 1-2 uger og igen 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 PCR og dyrkning af relevant materiale, hyppigst luftvejssekret. Dyrkning er gold standard og bør altid foretages.

TBS defineres som:

Påvist TB

- Dyrkningsfund af Mycobacterium tuberculosis komplekset (for praktiske formål M. tuberculosis (99% tilfælde), M. bovis (ekskl. BCG-stammen) eller M. africanum)
- Påvisning af Mycobacterium tuberculosis kompleks DNA OG en klinisk beslutning om TBS-behandling.

Klinisk diagnose

- Kliniske symptomer forenelige med TBS OG/ELLER billeddiagnostiske forandringer forenelige med TBS OG en klinisk beslutning om behandling af TBS
- Påvisning af syrefaste stave ved mikroskopi OG/ELLER histologisk påvisning af granulomer OG en klinisk beslutning om behandling af TBS

Ved mistanke om pulmonal TB undersøges induceret sputum og/eller ventrikelskyl, da børn sjældent selv kan ekspektorere. Induceret sputum, i kombination med ventrikelskyl, kan formentlig øge diagnostisk udbytte sammenlignet med ventrikelskyl alene. Som minimum tages i alt 3 prøver i 3 på hinanden følgende dage (diagnostisk udbytte 60-80% ved 3 prøver mod 20-40% ved 1 prøve). Desuden kan suppleres med fæces (PCR-sensitivitet vurderes til ca. 60%).

Induceret sputum

Inhaleret hyperton 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 anvende 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. Begge aspirater sendes straks til SSI (steril container). Hvis modtagelse forventes mere end 24-48 timer efter, tilsættes 200 mg bikarbonat/100 ml prøve før forsendelse.

Fæces

Fæces til PCR og dyrkning kan sendes til SSI (<https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/m/145>). Prøvemængde max. 5 ml sendes i fæcesrør med skruelåg. Prøvematerialet må ikke lægges i formalin eller sprit.

Andet materiale

For øvrigt materiale inkl. spinalvæske (2-5 ml), pleuravæske, biopsi, pus mm, se SSI (<https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/m/144>)

Mikrobiologisk diagnostik af TB er centraliseret til SSI, Afdeling for Tuberkulose og Mykobakterier.

Som minimum udføres for alle prøver:

- Mikroskopi
- PCR for TB kompleks med genotypisk resistensbestemmelse for isoniazid/rifampicin
- Dyrkning

For positive prøver desuden:

- Udvidet resistensbestemmelser
- Genotypning

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 TBS og for andre aldersgrupper ved mistanke om meningitis. CT/MR anbefales før.
- HIV, HBV, HCV og evt. syfilis ved TBS

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

Behandling

Profylaktisk behandling af TB infektion (TBI)

TBI diagnosticeres ved positiv Quantiferon og/eller Mantoux hos et barn uden symptomer og normalt røntgen af thorax. Ved TBI 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 TBI behandles profylaktisk. Se desuden behandlingsopstart ved kendt eksposition (side 2).
- ≥ 5 år: Som udgangspunkt behandles alle med TBI profylaktisk

Profylaktisk behandling (doser, se tabel 2):

- 1. valg: Rifapentin (langtidsvirkende rifampicin) og høj dosis isoniazid 1 gang ugentligt i 3 måneder (12 gange i alt) > 2-årsalderen
- 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 hos børn >2 år, pga. samme effekt og bivirkninger som andre regimer, men højere adhærence med kun i alt 12 doseringer. Isoniazid monoterapi anbefales, hvis barnets øvrige medicin interagerer med rifampicin.

Behandling af TB sygdom (TBS) udenfor CNS

Initialbehandling: Isoniazid + rifampicin + pyrazinamid + ethambutol

- 4-stof behandling i 2 måneder (tabel 1). 3-stof behandling med udeladelse af ethambutol gives ved ukompliceret lunge- eller glandel-TB for børn i alderen 3 måneder - 16 år 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). For unge > 16 år se voksen guideline (Dansk Infektionsmedicinsk Selskab)
- Prednisolon gives 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
 - 2 måneder ved ukompliceret lunge- og glandel TB (i alt 4 måneders behandling) (alder 3 måneder – 16 år).
 - 4 måneder ved kompliceret lunge TB (luftvejsobstruktion, kavitet, miliært præg, pleura empyem eller pneumothorax), alder < 3 måneder og abdominal TB (i alt 6 måneders behandling)
 - 10 måneder ved osteoartikulær TB (i alt 12 måneders behandling).

Behandlingen kan forlænges ved komplikationer (som manglende behandlingsrespons, lav behandlingsadhærens eller behandlingspauser).

Resistent TB

Ved mistanke om resistent TB anbefales konference med SSI (vagthavende læge på Nationalt Referencelaboratorium for TB & Mykobakterier), og infektionsmediciner med ekspertfunktion i TB.

Supplerende pyridoxin (vitamin B6):

Pyridoxin anbefales rutinemæssigt til børn i høj risiko for isoniazid-induceret perifer neuropati; spædbørn der ammes fuldt, teenagere, HIV-positive, underernærede og ved CNS TB.

Husk:

- Medicin tages efter let måltid eller fastende, f.eks. om morgenen (½-1 time før morgenmad) eller om aftenen lige før sengetid (2 timer efter sidste måltid), for at øge absorption af 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 1 Doser

| DOSER mg/kg x1 dagligt | TBI (infektion) | TBS (sygdom) | Maks. dosis (mg) | Praktik |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ISONIAZID | 10 (dagligt) eller 15-25 ² (ugentligt) | 10 (10-15) ¹ | 300 (900 mg) ² | Faste/let måltid Mikstur (alternativt kan tabletter knuses) |
| RIFAMPICIN | 15 | 15 (10-20) | 600 | Faste/let måltid Mikstur (alternativt kan kapsler åbnes) |
| RIFAPENTIN ³ 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 | |
| PYRAZINAMID | - | 35 (30-40) | 2000 | |
| ETHAMBUTOL | - | 20 (15-25) ⁴ | 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 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)
³ Der skal søges om udleveringstilladelse på rifapentin (Priftin) til hver patient
⁴ Ethambutol kan udelades ved ukompliceret lunge- og glandel-TB, hvis lille risiko for isoniazid resistens (se ovenfor)

Behandling af CNS TBS

Behandling af CNS TBS 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 på let måltid eller 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 2). 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. Bivirkninger ses sjældnere hos børn end voksne.

Respons på behandlingen forventes indenfor 2 måneder.

Tabel 2 Opfølgning

| | Klinisk kontrol¹ | Blodprøver | Røntgen | Øjenlæge² (børn < 5 år) |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|
| LATENT TB | 2 uger 6 uger 3 mrd. (beh. afsluttes) | Hæmatologi + levertal ³ - | - - - | - - - |
| AKTIV TB | 2 uger 2 mrd. 4+6 mrd. (beh. afsluttes) (8+) 12-18 mrd. | Hæmatologi, levertal ³ + CRP/SR Hæmatologi, levertal + CRP/SR - - | - + (+) ⁴ - | + + + - |
| TB MENINGITIS | 2 uger Hver mrd. ⁵ 6 mrd. (beh. afsluttes) 8+12+24 mrd. | Hæmatologi, levertal ³ , TSH/T ₃ /T ₄ Hæmatologi, levertal, 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 <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/t/tuberkulose>)

Isolation

Børn med TB smitter sjældent (få bakterier i ekspektorat og lille hostekraft, specielt børn < 10 år), men 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 (thorax røntgen normalt).

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-vaccine

BCG-vaccine er en levende intradermal vaccine, der kan overvejes til følgende grupper (hvis ikke tidligere vaccineret)

- Nyfødte af forældre oprindelig fra TB endemisk land (incidens >40 /100.000 indbyggere)
- Børn < 12 år der er immigranter/forældre er immigranter, før familiebesøg i TB-endemisk land
- Børn < 12 år, uanset etnicitet, før ophold > 6 måneder i TB endemisk land

Vaccinen bør gives en måned før rejse og betales af familien.

Immunsupprimerede børn bør ikke vaccineres.

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 (www.SEI.dk).

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 (2022) consolidated guidelines on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents
- WHO (22) consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment
- Diagnostik og behandling af tuberkulose (2023). 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

- 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]
- Buonsenso, Danilo MD^{*†}; Seddon, James A. PhD^{*§}; Esposito, Susanna MD[¶]; Barcellini, Lucia: QuantiFERON-TB Gold Plus Performance in Children: A Narrative Review *The Pediatric Infectious Disease Journal* 42(5):p e158-e165, May 2023. |
- 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. 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, Hesselting 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 QuantiFERON 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
- Anna Turkova, Genevieve H. Wills, Eric Mbudeya, Chishala Chabala et al the SHINE trial team: Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children, *N Engl J Med* 2022; 386:911-922
- 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

- Mathiasen VD, Kruse A, Wejse C, Andersen PH, Nygaard U, Holm M. [Tuberculosis among **children** and adolescents]. Ugeskr Laeger. 2020 Mar 2;182(10)
- S M Graham, F Amanullah Updated guidelines for child and adolescent TB Int J Tuberc Lung Dis 2022 Feb 1;26(2):81-84.
- S S Chiang¹ et al. Clinical standards for drug-susceptible TB in children and adolescents Int J Tuberc Lung Dis 2023 Aug 1;27(8):584-598
- <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/t/tuberkulose---opgoerelse-over-sygdomsforekomst-2022>
- L Olbrich et al. Rapid and Accurate Diagnosis of Pediatric Tuberculosis Disease: A Diagnostic Accuracy Study for Pediatric Tuberculosis, Pediatr Infect Dis J. 2023 May; 42(5): 353–360.

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, Hesselning 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
- [https://www.infmed.dk/guidelines#tuberkuloseinfektion_hos_immunsupprimerede_\(2023\).pdf](https://www.infmed.dk/guidelines#tuberkuloseinfektion_hos_immunsupprimerede_(2023).pdf)

Interessekonflikter

Ingen