

Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin 2011
Universitetet i Oslo

**Tuberkulose hos barn i det sørlige Afrika -
forebygging, diagnostikk og klinikk**



av Anne Aalgaard, kull V-06

Innholdsfortegnelse:

1.0. Abstract	3
2.0. Innledning	4
3.0. Metode	4
4.0. Bakgrunn	4
4.1.0. TB i historisk og globalt perspektiv	4
4.2.0. Epidemiologi	6
4.3.0. Patogenese	7
4.3.1. Smitte	7
4.3.2. TB-stadier	8
4.3.3. Immunologi	9
4.4.0. Risikofaktorer	9
4.5.0. Forebygging	10
4.5.1. Screening	10
4.5.2. Vaksine	11
4.6.0. Klinisk presentasjon hos barn	11
4.7.0. Diagnostikk	12
4.8.0. Behandling	15
5.0. Resultater	17
5.1.0. BCG-vaksine og forebygging	17
5.2.0. Diagnostikk hos barn	19
5.3.0. TB og HIV-koinfeksjon hos barn	20
6.0. Diskusjon	21
7.0. Konklusjon	24
8.0. Takk	24
Referanser	25

Ordforkortelser:

ART	antiretroviral behandling
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
DOTS	Directly Observed Treatment, Short-course
HIV	humant immunsviktivirus
TB	tuberkulose
TST	Tuberculin Skin Test/tuberkulinprøve
WHO	World Health Organization/Verdens Helseorganisasjon

1.0. Abstract

The incidence of tuberculosis (TB) is decreasing on a global level, though in Africa south of the Sahara it is on the increase, a result of the fatal combination of HIV and TB. The burden of childhood TB is not exactly known, but according to estimates of the World Health Organization (WHO), about 1 million children <15 years are living with the disease globally. This paper looks into some of the challenges of childhood TB in Sub-Saharan Africa, through studies of selected articles on the topic, focusing on three main issues: The advantages and disadvantages of BCG vaccination, the problem of diagnostics in a low income area, and the special awareness necessary when treating children with TB/HIV coinfection. Studies show that BCG vaccination given to infants in highly endemic areas is beneficial when it comes to preventing miliary TB and tuberculous meningitis, but the vaccine also may cause disseminated BCG disease in HIV positive children. A positive sputum smear is the gold standard for the diagnosis of TB in adults, but as children normally have a low bacterial load, they tend to be smear negative, and with the lack of other diagnostic tools, children are not diagnosed and not treated. Studies show that the diagnosis of TB can be made with acceptable accuracy following a careful assessment of clinical symptoms. Children with TB and HIV coinfection are at a much higher risk of developing serious disease, and coinfection should be suspected and treated in high burden areas.

2.0. Innledning

Tuberkulose (TB) hos barn skiller seg fra TB hos voksne både når det gjelder epidemiologi, forebygging, diagnostikk, klinikk og behandling. TB hos barn har fått atskillig mindre oppmerksomhet enn TB hos voksne, men sykdommen forårsaker lidelse og død hos anslagsvis en million barn årlig. Denne oppgaven ønsker å fokusere på en gruppe som bærer en uforholdsmessig stor del av den globale TB-byrden, nemlig barn i det sørlige Afrika. Oppgaven vil undersøke hvilken kunnskap som foreligger om barn og TB i området, med fokus på forebygging og diagnostikk samt klinikk med særlig vekt på TB/HIV-koinfeksjon. Den vil forsøke å tegne et bilde av situasjonen i dag, og peke på aktuelle og fremtidige utfordringer.

3.0. Metode

Oppgaven bygger på ikke-systematiske søk i PubMed, Embase og Google Scholar. Følgende søkeord ble brukt i ulike kombinasjoner: *tuberculosis, children, Sub-Saharan Africa, epidemiology, hiv, bcg vaccine*. Videre ble referanselistene til relevante artikler benyttet for å finne ytterligere litteratur. Til slutt ble 6 artikler valgt ut, derav 2 artikler om BCG-vaksine (Trunz et al. 2006, Hesselning et al. 2007), 2 artikler om diagnostikk hos barn (Theart et al. 2005, Marais et al. 2006) og 3 artikler om TB og HIV-koinfeksjon hos barn (Madhi et al. 2000, Hesselning et al. 2005, Zar et al. 2006). Kun artikler fra år 2000-2010 er inkludert. For innhenting av bakgrunnskunnskap er det benyttet 10 oversiktsartikler om TB hos barn, publikasjoner fra organisasjoner som Verdens Helseorganisasjon (WHO), samt lærebøker i indremedisin, infeksjonsmedisin, mikrobiologi og farmakologi. I det følgende gis først en kort oversikt over emnet TB med spesielt fokus på barn, og deretter presenteres funn fra de utvalgte originalartiklene, som så endelig diskuteres mot bakgrunnskunnskapene.

4.0. Bakgrunn

4.1.0. TB i historisk og globalt perspektiv

Det er funnet spor av tuberkuløs sykdom i egyptiske mumier, og sykdommen har vært kjent og fryktet gjennom århundrene, under ulike navn, som *consumption* og *wasting* på engelsk, på norsk *tæring* (29). På 1800-tallet døde hver femte engelskmann av "*the white plague*" (30), og i Norge var situasjonen den samme omkring år 1900. 60% av de som døde var da under 30 år (16). Så sent som i 1945 døde rundt 2000 mennesker av TB i Norge. Med utviklingen av effektive medikamenter samt økt levestandard sank forekomsten av TB i den vestlige verden

etter andre verdenskrig. I Norge nådde forekomsten av TB et foreløpig bunnivå i 1997, med kun 200 registrerte tilfeller, men i årene etter dette har vi sett en ny økning i insidensen, som nå er på ca 300 årlig. De fleste tilfellene finnes i dag blant utenlandskfødte innvandrere fra land med høy TB-prevalens, mens forekomsten blant norskfødte er stadig synkende (33). På globalt nivå økte forekomsten av TB gjennom hele 1900-tallet. Med oppblussingen av HIV/AIDS-epidemien på 1980- og 1990-tallet kom en kraftig økning i antall TB-tilfeller, og i 1993 erklærte WHO at økningen i TB-forekomsten var en "global katastrofe". I dag er *M. tuberculosis* det infeksjøs agens nest etter HIV-viruset som tar flest liv på verdensbasis. På tross av at TB både kan forebygges og behandles, fortsetter sykdommen å ta altfor mange liv hvert år (17).

Forente Nasjoner (FN) vedtok i 2000 de såkalte tusenårsmålene, Millennium Development Goals (MDGs). Dette er åtte mål som alle 191 medlemsnasjoner har blitt enige om å gjøre en innsats for å nå innen år 2015. Tusenårsmål 4 lyder "Redusere barnedødeligheten", nærmere spesifisert "reduere barnedødeligheten for barn under fem år med to tredeler". Mer enn 8 millioner barn under 5 år dør hvert år, og 90% av disse dødsfallene tilskrives komplikasjoner i nyfødtp perioden, pneumoni, diaré, malaria, meslinger og HIV/AIDS (41). TB hos barn bidrar ofte til å akselerere utviklingen av HIV/AIDS – og omvendt. Det er grunn til å anta at en del tilfeller av pneumoni i virkeligheten dreier seg om udiagnostisert TB. Selv om vi foreløpig mangler pålitelige tall for omfanget av TB hos barn, vet vi at sykdommen er en ikke ubetydelig risikofaktor for barns liv og helse verden over.

Tusenårsmål 6 lyder "Stoppe spredning av HIV/AIDS, malaria og andre dødelige sykdommer", inkludert TB (41), og kampen mot TB er dermed satt på dagsorden globalt.

Stop TB Partnership, som er et nettverk under WHO av land, organisasjoner, givere og enkeltpersoner, etablert i 2000 med det mål å redusere og endelig eliminere TB som helseproblem, har satt seg offensive mål: Prevalensen og dødeligheten av TB skal være halvert i 2015 sammenliknet med tallene i 1990, og TB skal være eliminert som offentlig helseproblem innen 2050, det vil si at forekomsten skal være redusert til <1/1 000 000 (35). Etter en foreløpig topp i 2004 er insidensen av TB på verdensbasis nå synkende. Dødeligheten av TB ble redusert med ca 35% mellom 1990 og 2009, og det ser ut til at StopTB Partnerships mål om 50% reduksjon innen 2015 kan nås globalt, dog ikke i Afrika (39). I Afrika sør for Sahara økte insidensen av TB parallelt med insidensen av HIV, og ble mer enn fordoblet mellom 1990 og 2005.

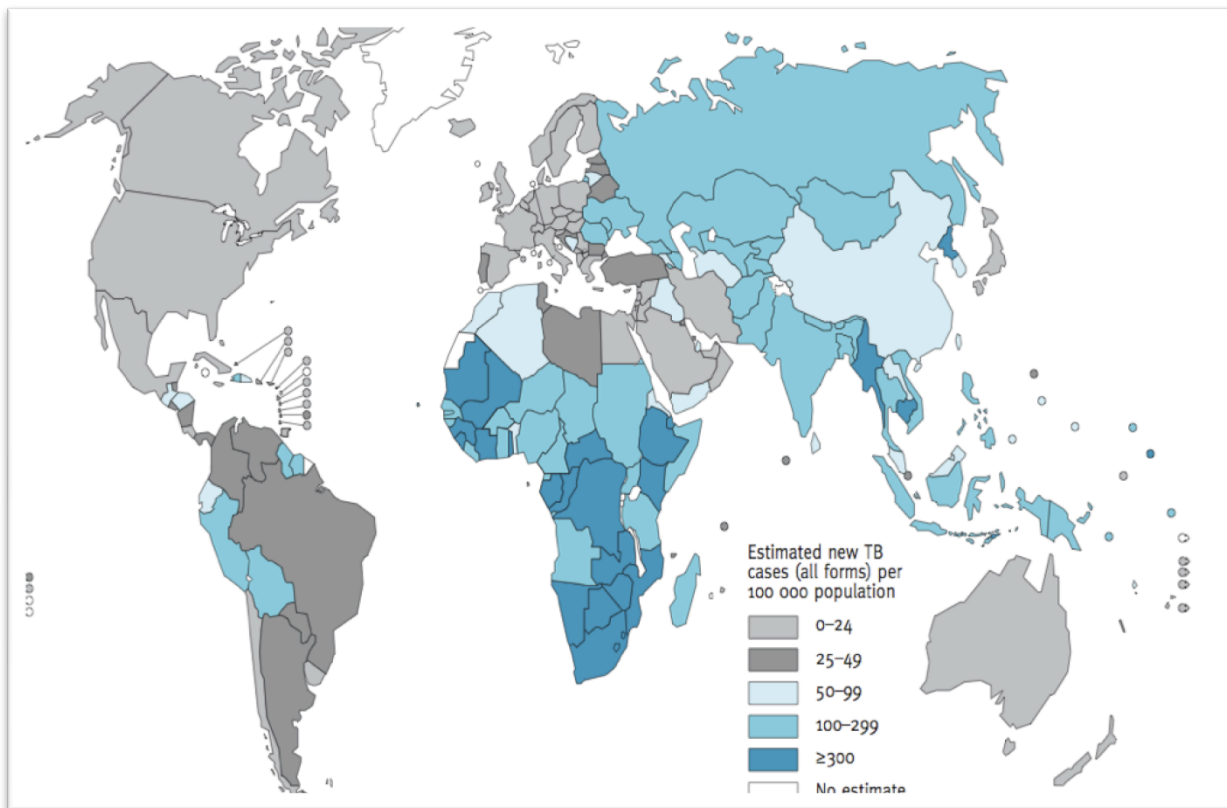


Fig. 2: Estimert insidens av TB på verdensbasis 2009.

4.2.0. Epidemiologi

Man regner med at en tredel av verdens befolkning til enhver tid er infisert av *Mycobacterium tuberculosis*, men bare 10% av disse blir syke. WHO anslår at det i 2009 var 14 millioner mennesker som levde med TB, og det var ca 9,4 millioner nye tilfeller av sykdommen. 1,7 millioner mennesker døde av TB, hvorav 0,38 millioner var HIV-positive. Omtrent 1 million (11%) av de med nyopplaget TB var barn under 15 år, og 75% av disse befinner seg i de 22 landene som er spesielt hardt rammet av TB-epidemien, da særlig i Afrika sør for Sahara og i Sørøst-Asia (31). Det anslås også at 130 000 barn årlig dør av TB. Vi vet at det er store forskjeller mellom utbredelsen av TB hos barn i lavendemiske land (5% av all TB) og i høyendemiske land (20-40% av all TB) (31). Av dette kan vi slutte at barn i det sørlige Afrika bærer en uforholdsmessig stor del av sykdomsbyrden når det gjelder TB, men på grunn av mangelfull diagnostikk og rapportering kjenner vi ikke den virkelige belastningen (15). En grunnleggende forutsetning for å kunne gi TB-smittede og -syke barn bedre behandling, er at omfanget av problemet kartlegges epidemiologisk. Bare slik kan effekt av tiltak evalueres. WHO har fra og med 2006 oppfordret alle nasjonale TB-programmer til å inkludere egne

kategorier for barn i sin kvartalsvise registrering og rapportering, fordelt på to aldersbestemte grupper (0-4 år og 5-14 år). Alle barn som får behandling for TB skal da registreres, og ikke kun de som har positivt resultat ved fargemikroskopi (24).

4.3.0. Patogenese

4.3.1. Smitte

TB er en sykdom som i hovedsak forårsakes av *Mycobacterium tuberculosis*. Den arter seg først og fremst som granulomatøs betennelse i lungene, men kan affisere ethvert organ i hele kroppen dersom bakteriene spres videre fra lungene med blod- eller lymfestrømmen.

Ubehandlet vil omtrent halvparten av alle TB-pasienter dø av sykdommen innen fem år, de fleste innen 18 måneder. Med behandling dør 1% (32).

Når en person med aktiv lunge-TB hoster, nyser eller snakker, dannes det ørsmå aerosoler som inneholder mykobakterier, og disse kan inhaleres av en annen person i nærheten. Alt som skal til er en dråpe med mindre enn 5 bakterier, for kun de minste dråpene har sjanse til å nå så langt som til alveolene der et infeksjonsfokus kan etableres (19). Luften i et rom der det har vært en person med infeksjøs TB kan være smitteførende i opptil 30 minutter etter at den syke har forlatt rommet (17). *M. tuberculosis* spres ikke utendørs, da tuberkelbasillen drepes av UV-lys.

Smittefaren ved aktiv lunge-TB er relativt liten, og det viser seg at langvarig eksposisjon oftest er nødvendig. Barn under 5 år får vanligvis overført smitte med *M. tuberculosis* fra en voksen nærkontakt med smitteførende lunge-TB, og det er typisk at barn smittes i hjemmet av syke familiemedlemmer.



Fig. 3: TB smitter ved dråpesmitte.

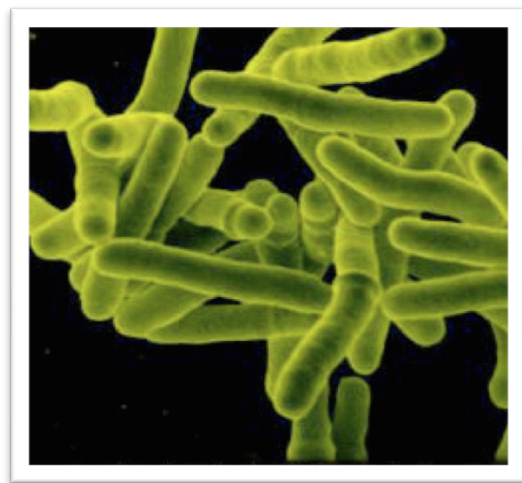


Fig. 4: *M. tuberculosis* i elektronmikroskop

4.3.2. TB-stadier

Primærinfeksjon: Primærfokuset for TB-infeksjon sitter typisk i parenkymet i midtre og nedre lungeavsnitt. Primærinfeksjonen gir oftest kun diffuse symptomer, merkes kanskje bare som en lett forkjølelse, og går ubemerket hen. I de fleste tilfelle vil pasientens cellulære immunforsvar aktiveres, og 3-6 uker etter smittetidspunktet er tuberkelbakteriene innkapslet og uskadeliggjort. Resultatet blir vanligvis en lukket subpleural lesjon som tilheles med fibrose, et såkalt Ghonfokus. Hos infiserte personer som ikke har utviklet sykdom kan man i ettertid se kalsifisering av primærfoci i lungene (30).

Det kan også skje at lungelesjonen i stedet for å kapsles inn utvikler seg videre til en kavitær lesjon, slik at pasienten går direkte over i aktiv sykdom (progressiv primær TB). Hos små barn med umodent eller supprimert immunforsvar kan primærinfeksjonen svært raskt utvikle seg til alvorlig sykdom. Primær lunge-TB er den mest vanlige presentasjonsformen hos barn. En komplikasjon til denne tilstanden tilkommer når patologiske intratorakale lymfeknuter komprimerer/obstruerer en bronkus (30). Dette gir respirasjonsvansker, og forekommer oftere hos barn enn hos voksne, på grunn av luftveienes små diametre.

Latent infeksjon: Pasienten vil etter å ha gjennomgått primærinfeksjon ha positiv reaksjon på TST-test etter 4-12 uker, men ingen andre tegn på sykdom (32). Hos de aller fleste progredierer aldri sykdommen til et videre stadium, men bakteriene forblir "slumrende" i resten av pasientens levetid uten å skade verten. 5% av pasientene som er eksponert for *M. tuberculosis* utvikler sykdom i løpet av 2 år, og ytterligere 5-10% vil bli syke på et senere tidspunkt i livet (23). Hos barn kan imidlertid utviklingen fra latent infeksjon til sykdom gå raskt. Det naturlige forløpet av TB hos barn tyder på at mer enn 95% av barn som utvikler TB gjør det innen ett år etter smitte (18). Uten forebyggende behandling etter primærinfeksjon vil 40-50% av barn under ett år og 15% av eldre barn utvikle sykdom i løpet av 1-2 år (28).

Reaktivert TB-infeksjon (post-primær TB): TB-sykdom hos voksne skyldes ofte reaktivering av latent infeksjon. Dette skjer når immunforsvaret av en eller annen grunn svekkes (alder, sykdom, alkoholmisbruk, underernæring etc). Hos pasienter som utvikler sykdom kan dette skje på flere måter. Vanligst er at lungelesjonen utvikler seg videre til en kavitær lesjon, fortrinnsvis i lungetoppene, der lungevevet henfaller og bakteriemengden kan bli meget stor. Pasienten får da hoste og brystmerter, samt symptomer på nedsatt allmenntilstand, som

vekttap, feber og nattesvette. En slik "voksen" type TB-infeksjon, med infiltrat og kaverner i øvre lungeavsnitt kan også utvikle seg hos litt eldre barn og tenåringer.

Ekstrapulmonær TB: Tuberkelbakteriene kan også spres til andre organer i den initiale fasen av infeksjonen, og pasienter med ekstrapulmonær TB behøver ikke ha noen tegn på lungeaffeksjon. Sykdommen kan manifestere seg i alle organer, men ses oftest i pleura, CNS (meningitt), cervikale lymfeknuter (skrofulose), urogenitalsystemet og ryggraden. Bakteriene kan også komme over i fordøyelsessystemet og gi tuberkuløse lesjoner i tarmen.

Miliær (disseminert) TB er en særlig alvorlig form for ekstrapulmonær TB som følger av hematogen spredning fra en aktiv lesjon i lungene til andre organer, da først og fremst organer med rik blodgjennomstrømning som lever og milt. Alternativt kan infeksjonen i lungene via lokale lymfeknuter spres med lymfestrømmen til en systemisk vene, derfra tømmes i høyre hjertehalvdel og igjen føres tilbake til lungene. Ved miliær TB ses små lesjoner (1-5 mm store) spredt vidt omkring i kroppens organer. Barn har økt tendens til å utvikle disseminert sykdom.

4.3.3. Immunologi

Hvis *M. tuberculosis* kommer uhindret ned til alveolene, fagocyteres den i første omgang av ikke-aktiverede alveolærmakrofager. Mykobakterien har imidlertid evnen til å "forskanse" seg intracellulært, og ikke la seg lysere. Det cellulære immunforsvaret setter deretter inn: CD4+- og CD8+-celler stimuleres og aktiverer makrofager, og det dannes granulomer (tuberkler) som er samlinger av aktiverede makrofager og bindevev som kapsler inn bakteriene og hindrer videre spredning. Inne i granulomene finnes dødt vev og døde bakterier, såkalt ostet nekrose, men samtidig finner vi her overlevende "slumrende" mykobakterier, som kan reaktiveres senere i vertens liv.

Ved HIV-smitte svekkes CD4+-cellene, og dermed koordinasjonen av immunologiske reaksjoner i kroppen, og dette gjør personen sårbar for både nysmitte og reaktivering av TB.

4.4.0. Risikofaktorer

Fattigdom er den grunnleggende risikofaktoren for TB. Med fattigdom følger trangbodhet, feil- og underernæring og dårlige levekår, som legger til rette for vedvarende overføring av TB i samfunnet.

Immunkompetansen påvirkes av faktorer som HIV-infeksjon, alder og ernæringsstatus. For eksempel vil sykdom utvikles innen ett år hos 10% av pasienter som er HIV-infiserte og har lavt CD4+-tall, mens en pasient uten HIV-infeksjon kun har en 10% livstidsrisiko for å utvikle infeksjon (23).

Risikofaktorer for utvikling av TB hos barn er 1) en voksenperson med nydiagnostisert TB i husholdningen, 2) alder <5 år, 3) HIV-infeksjon og 4) alvorlig underernæring. De yngste barna (<5 år), som har et umodent immunforsvar, har økt risiko for å utvikle sykdom fra primærinfeksjonen (24). Lavest risiko finnes hos barn mellom 5 og 10 år, i de såkalte "trygge skoleårene".

4.5.0. Forebygging

4.5.1. Screening

Den mest effektive måten å begrense TB på er å oppspore smitteførende personer så tidlig som mulig, slik at de kan komme raskest mulig under behandling og unngå å smitte andre. WHO anbefaler at alle barn under 5 år som er i nær kontakt med en voksen med positiv mikroskopi skal aktivt oppspores, screenes for TB og gis forebyggende kjemoterapi (IPT, Isoniazid Preventive Therapy) hvis aktiv TB kan utelukkes (36). Forebyggende behandling gis som isoniazid monoterapi i 6 måneder. Behandling av latent TB er sikker og effektiv, men kan være vanskelig å gjennomføre i praksis. I fattige områder har ikke helsevesenet ressurser til å drive aktiv smitteoppsporing. Dessuten kan det være en utfordring å overbevise familien om nødvendigheten av å ta barnet til helsestasjonen daglig for medisininntak når det faktisk ikke har noen symptomer. Om medisinene skal tas hjemme, gjelder samme risiko for lav compliance.

I områder med lav TB-forekomst, hvor smitteoppsporing gjennomføres i tråd med gjeldende WHO-anbefalinger, er det relativt sjelden at barn utvikler alvorlige former for TB. I Afrika sør for Sahara, derimot, skjer det ofte at barn har fremskreden sykdom når de kommer i kontakt med helsevesenet (21). Behandlingsprogrammet DOTS (Directly Observed Treatment, Short course) ble lansert av WHO i 1995 og er nå implementert i nesten 200 land. DOTS innebærer blant annet aktiv smitteoppsporing, standardisert behandling med observasjon av medikamentinntak, tilgang på kvalitetsmedisiner samt registrering og rapportering av TB-tilfeller til WHO. I mange afrikanske land er DOTS-dekningen lav og likeså helbredelsesraten.

4.5.2. Vaksine

TB kan delvis forebygges med BCG-vaksine, som hittil er den eneste vaksine som er tilgjengelig. BCG står for Bacillus Calmette-Guérin, og er navnet på svekkete, avirulente stammer av *M. bovis*, som ble gitt som vaksine mot TB hos mennesker første gang i 1921. I 2002 ble vaksinen rutinemessig gitt ved fødsel eller like etter fødsel i 157 land/områder, og på verdensbasis omfattet BCG-vaksinedekningen 76% av alle barn født dette året (6). I noen lavendemiske land har det vært praksis å gi vaksinen ved 12-14 års alder, dette for å sikre god beskyttelse i ung voksen alder, som totalt sett er den periode i livet med høyest risiko for TB-sykdom. I noen land gis vaksinen kun én gang, i andre land gjentas den med et visst mellomrom. Det er imidlertid ikke evidens for at revaksinasjon gir tilleggsbeskyttelse, og dette anbefales derfor ikke av WHO (36). I de fleste lavendemiske land gis vaksinen nå kun til risikogrupper, og det er denne profilen Norge har lagt seg på etter 2009. Vaksinen regnes for å være trygg når den gis til friske barn.

I 1999 etablerte WHO The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) for å overvåke sikkerheten rundt vaksiner. Inntil 2007 anbefalte komiteen å gi en enkeltdose BCG-vaksine til alle spedbarn i områder som er høyendemiske for TB, samt til barn som er spesielt utsatt for TB i lavendemiske land. Komiteen reviderte i 2007 sine anbefalinger angående BCG-vaksinering av barn som er smittet med HIV. Man hadde da sett uønskete virkninger av BCG-vaksine hos HIV-smittede barn, idet disse pasientene viste seg å ha en betydelig høyere risiko for å utvikle disseminert BCG-sykdom (37). Vaksinen gis likevel fortsatt til nyfødte i de fleste områder høyendemiske for HIV, da det er vanskelig å diagnostisere de barna som er HIV-smittede.

4.6.0. Klinisk presentasjon hos barn

De fleste barn får ingen symptomer på primærinfeksjon, og for de barna som utvikler sykdom er det i 60-80% av tilfellene lungeparenkymet og intratorakale lymfeknuter som affiseres (31). Barn har ofte paucibacillær sykdom, det vil si at de har lavt bakterietall, fordi de sjeldnere utvikler kaverner i lungene (36). Barn er derfor generelt lite smittsomme. Grovt sett kan man si at de fleste TB-syke barn har liten bakteriemengde og negativ fargemikroskopi, men noen av de eldre barna og ungdommene har kavernøs sykdom, stor bakteriemengde og dermed positiv mikroskopi. Disse kan være smitteførende på samme måte som voksne (18). Hos de aller minste barna (0-4 år) og de immunosupprimerte finner vi den største andelen disseminert sykdom med alvorlige komplikasjoner som TB-meningitt (20).

Cirka 25% av TB-syke barn under 4 år får ekstrapulmonær sykdom, hvorav overflatisk lymfadenitt er den vanligste formen (skrofulose). Supraklavikulære, cervikale, og submandibulære lymfeknuter er involvert, samt tonsillene. Uten behandling kan barna ende opp med kalde abscesser og kronisk sinusdannelse (28). Barn kan også få tuberkuløse lesjoner i skjelett og ledd, og tuberkuløs spondylitt gir en karakteristisk gibbus, en pukkel på ryggraden (Potts sykdom). Andre varianter som også finnes hos barn er tuberkuløs perikarditt, tarm-TB og intracerebrale tuberkulomer som kan gi hodepine, epileptiske anfall eller muskelsvakhet.

4.7.0. Diagnostikk

Det finnes i dag en rekke ulike måter å diagnostisere TB på, men hvilke metoder som er tilgjengelige varierer sterkt mellom industrialiserte land og utviklingsland.

Direkte mikroskopi: Den raskeste måten å diagnostisere TB på er ved mikroskopi av farget ekspektorat med påvisning av syrefaste staver. Den tradisjonelle fargemetoden er Ziehl-Neelsens metode, som er enkel og derfor utbredt i det sørlige Afrika, men det finnes også andre fargemetoder. Sensitiviteten varierer med mikroskopørens erfaring og antall bakterier i preparatet. Liten bakteriemengde gir oftest negativ mikroskopi, og følgelig er mikroskopi lite sensitivt hos barn. Barn under 5 år produserer vanligvis lite sputum, og selv om det lykkes å få en prøve av ekspektorat, er denne oftest negativ for syrefaste staver ved mikroskopi. Mindre enn 10-15% av TB-syke barn har positiv mikroskopi (4).

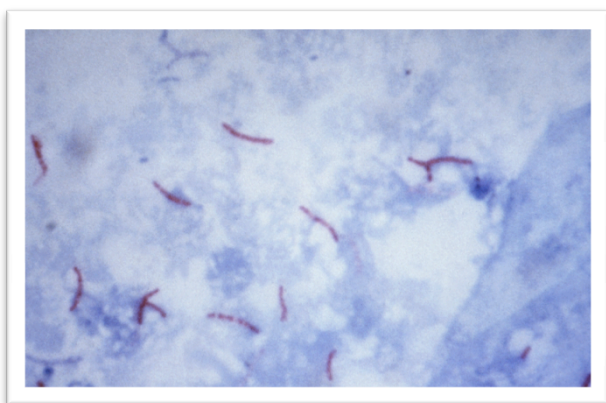


Fig. 5: Mikroskopi av *M. tuberculosis* farget med Ziehl-Neelsens fargemetode

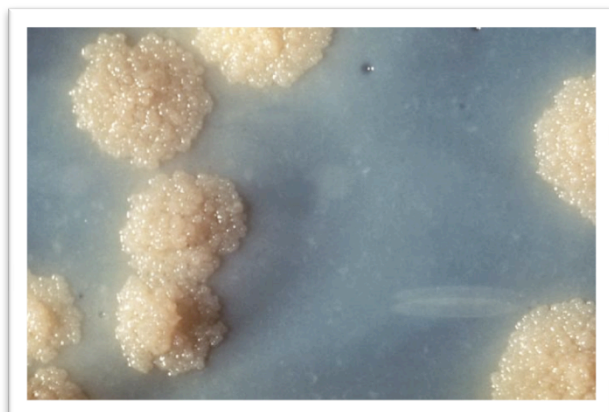


Fig. 6: Dyrkning av *M. tuberculosis*

Dyrkning: Dyrkning i laboratorium er den mest sensitive og spesifikke metoden, og gullstandarden er dyrkning på Löwenstein-Jensens medium. Dette har tradisjonelt tatt lang tid, men det er nå utviklet spesielle dyrkningsbuljonger som gjør at mykobakterier vokser raskere, og gjennomsnittlig dyrkning før svar foreligger er redusert fra 3-4 uker til 10-14 dager (23). Resistensbestemmelse skal foretas når det foreligger positiv dyrkningsprøve, og det tar vanligvis 2-3 uker fra oppvekst av TB-bakterier til svar på resistensbestemmelse foreligger. Metoden krever høy kompetanse. Det finnes imidlertid også en genteknologisk metode for påvisning av rifampicinresistens som kan brukes direkte på prøvemateriale og utføres i løpet av 1-2 dager (33). Hos barn med liten bakteriemengde gir dyrkning bare positivt svar i 30-40% av tilfellene (4).

Hos barn uten sputumproduksjon kan man alternativt få prøvemateriale til mikroskopi og dyrkning ved ventrikkelskylling, bronkialskylling, induksjon av sputum eller aspirat av nasofarynxsekret. Ventrikkelskylling er en ubehagelig prosedyre for barnet, og dessuten gir metoden positive funn ved mikroskopi hos kun 20% av TB-syke barn, og hos 50% ved dyrkning. Tilgang på disse diagnostiske metodene tilsier altså ikke nødvendigvis sikrere diagnostikk (24). Uansett er disse diagnostiske metodene sjelden tilgjengelige i kliniske situasjoner i det sørlige Afrika, og følgelig blir det da heller ikke gjort noen bekreftende bakteriologisk diagnose av TB hos barn, med underdiagnostisering som resultat (24).

PCR (Polymerase Chain Reaction): Av genteknologiske metoder som kan påvise mykobakterier direkte i prøvemateriale er nukleinsyre amplifiseringsteknikken PCR den vanligste. PCR-teknikker har tidligere vært mindre sensitive enn mikroskopi, og dessuten for dyre til den dagligdagse kliniske bruken i utviklingsland (28), men det har skjedd mye på dette området de senere årene. PCR-metodene er i stadig utvikling og blir stadig raskere og mer følsomme. PCR-tester er tilgjengelige som kommersielle kits, men i utviklingsland der disse er for dyre, er det tatt i bruk såkalte "in-house"-tester, som er en type "hjemmelaget" test designet på stedet med lokal protokoll. PCR kan skille mellom *M. tuberculosis* og andre mykobakterier, krever liten bakteriemengde og er derfor velegnet til bruk hos barn.

Røntgen thorax har tradisjonelt vært mye brukt i TB-diagnostikken, og kan vise unormale funn hos pasienter med lunge-TB, som forstørrede hilusglandler, kaverner og fortetninger. Røntgenfunn er imidlertid uspesifikke, og kan ikke alene diagnostisere TB. Røntgen er lite egnet til å påvise TB-sykdom hos barn, da de ofte har ekstrapulmonær sykdom, og selv med

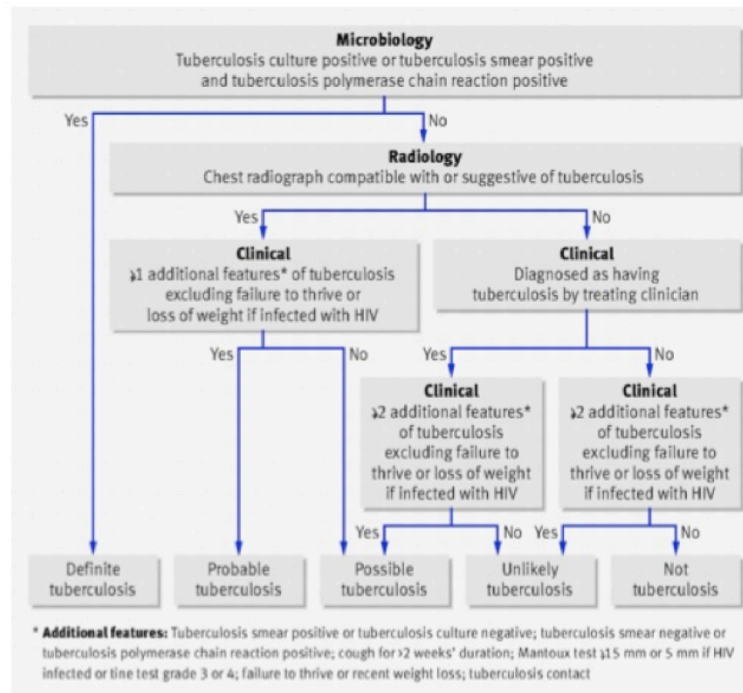
lunge-TB ingen påvisbare røntgenfunn. Røntgen thorax er heller ikke alltid tilgjengelig i den kliniske situasjonen, og sensitiviteten avhenger av kompetansen hos helsepersonellet som tolker bildet (31).

TST (Tuberculin Skin Test): Tuberkulinprøven ble utviklet på slutten av 1800-tallet, og skal påvise om en person har vært i kontakt med mykobakterier en gang tidligere i livet. En intradermal injeksjon av en løsning som inneholder proteinantigener fra *M. tuberculosis* gir en reaksjon i huden hos infiserte personer, og er positiv 3-4 uker etter eksponering for smitte. Tuberkulinreaksjonen er en type IV-reaksjon (forsinket hypersensitivitet, cellemediert immunitet). Prøven skiller ikke mellom smitte med *M. tuberculosis*, atypiske mykobakterier eller gjennomgått BCG-vaksinasjon. Falskt negative TST finnes hos immunsupprimerte og alvorlig syke, for eksempel ved miliær TB, som ofte ses hos barn. Testen har altså mange feilkilder (33). TST er av liten diagnostisk verdi i høyendemiske områder, fordi de fleste vil eksponeres for smitte tidlig i livet, og TST blir uansett positiv.

IGRA(Interferon-Gamma Release Assay): IGRA-tester er immunologiske tester som utføres i blod ved at T-celler stimuleres med peptider fra antigener spesifikke for *M. tuberculosis*. Hvis cellene responderer med sekresjon av cytokinet interferon-gamma, indikerer dette pågående infeksjon. Testen kan dermed avdekke både latent og aktiv infeksjon, men skiller ikke mellom disse. Resultatet påvirkes ikke av tidligere BCG-vaksinasjon. Det finnes i dag to tilgjengelige IGRA-tester: QuantiFERON-TB Gold og T-SPOT.TB.

Algoritmediagnostikk: For å stille en TB-diagnose kan det også brukes bestemte kombinasjoner av ulike funn satt i et system. En slik algoritme kan inneholde både mikrobiologiske, radiologiske og kliniske funn, og som vist i algoritmen hentet fra *British Medical Journal* (fig. 7), kan man da kategorisere pasientene med sikker, sannsynlig, mulig eller usannsynlig TB eller med at de ikke har TB. I fattige områder vil man oftest ikke ha tilgang til mange diagnostiske verktøy samtidig, algoritmen blir mangelfull, og resultatene blir mindre sikre.

Fig 1 Diagnostic algorithm for confirmation of tuberculosis in infants.



Hawkrigde A et al. BMJ 2008;337:bmj.a2052

BMJ

©2008 by British Medical Journal Publishing Group

Fig. 7: Algoritme for utredning av TB hos barn

4.8.0. Behandling

Målet med behandling av TB er både å kurere den enkelte pasienten, stoppe overføringen av bakterier i nærmiljøet og forebygge utvikling av resistente stammer (21). Langvarig behandling med flere medikamenter er nødvendig. Behandlingen inndeles i en intensivfase og en kontinuasjon fase. I intensivfasen de første to månedene skal majoriteten av bakteriene raskt elimineres, og man skal unngå resistensutvikling. I kontinuasjon fasen de påfølgende 4-6 månedene skal de "sovende" mikrobene utrykkes (36). I begge fasene kan behandling gis daglig eller to-tre ganger i uken. Det er vanlig å gi tre-fire ulike preparater i intensivfasen, og deretter to preparater i kontinuasjon fasen: Isoniazid, rifampicin, pyrazinamid og etambutol er førstelinjetuberkulostatika, og gis i kombinasjon i 2 måneder etterfulgt av 4-6 måneders behandling med isoniazid og rifampicin eller alternative kombinasjoner (23). Der det foreligger stor bakteriemengde, vil ethvert medikament gitt alene stimulere fremveksten av

resistente tilfeldige mutanter, og bruken av flere medikamenter i kombinasjon reduserer denne risikoen (21). God compliance er meget viktig. Hvis pasienten veksler mellom å ta medisiner og å la være, får man sykluser der bakteriene drepes og så får anledning til å vokse på nytt, noe som favoriserer de resistente stammene.

Andrelinjepreparater mot TB kan være blant annet fluorokinoloner, aminoglykosider, kapreomycin eller cycloserin. Andrelinjepreparatene brukes ved resistens mot førstelinjepreparatene, eller når pasienten har fått uønskede bivirkninger av disse. Generelt er andrelinjepreparatene mer toksiske.

Gode tuberkulostatika er blitt gjort tilgjengelige for pasienter i utviklingsland gjennom Global Drug Facility (GDF). Dette er en ordning under StopTB Partnership som gir ressursfattige land anledning til å søke om og få tildelt kvalitetsmedisiner til behandling av TB. Medisinene skal være gratis for mottakerne (10). GDF sørger også for egne ”barnepakker”, som inneholder kombinasjonstabletter med fast dosering av de ulike innholdstoffene.

Egne behandlingsretningslinjer for TB hos barn ble publisert av WHO i 2006, med bakgrunn i ulikheter i anatomi og fysiologi mellom voksne og barn når det gjelder medikamentell behandling. De fleste vanlige tuberkulostatika er hepatotoksiske, andre er oto- og nefrotoksiske, mens etambutol kan gi optikusnevritt, og dette tilsier at behandling bør overvåkes særskilt nøye hos barn. Ikke minst må man ta hensyn til at barn i ulike aldre kan ha svært forskjellig absorpsjon, distribusjon og ekskresjon av farmakologiske agens. Individuelle dosejusteringer kan være nødvendig.

WHO publiserte i 2010 nye pediatriiske retningslinjer for behandling av TB (38), og her anbefales følgende doseringer:

- isoniazid (H) – 10 mg/kg; maksimum dose 300 mg/dag
- rifampicin (R) – 15 mg/kg; maksimum dose 600 mg/dag
- pyrazinamid (Z) – 35 mg/kg
- etambutol (E) – 20 mg/kg

Behandlingsregimer for barn kan se slik ut (38):

<ul style="list-style-type: none"> • Barn med mistenkt/bekreftet lunge-TB eller perifer lymfadenitt i områder med høy HIV-prevalens/høy isoniazid-resistens • Barn med utbredt lungesykdom i områder med lav HIV-prevalens/lav isoniazid-resistens 	HRZE i 2 mnd/HR i 4 mnd
<ul style="list-style-type: none"> • Barn med mistenkt/bekreftet lunge-TB eller perifer lymfadenitt i områder med lav HIV-prevalens/lav isoniazid-resistens • HIV-negative barn 	HRZ i 2 mnd/HR i 4 mnd

Når TB-behandling gjennomføres slik den skal, svikter den sjelden hos barn. Dagens behandlingsregimer er relativt langvarige, og når behandlingen gis etter et DOTS-regime ved daglig oppmøte på en helsestasjon, legger dette beslag på mye tid og innebærer en viss risiko for at foreldrene ikke greier å følge opp. Kortere behandlingstid med like effektivt resultat er derfor et ønske.

Mer enn 20 nye medikamenter mot TB er per dags dato under utvikling og utprøving, og denne utprøvingen foregår blant voksne pasienter. Å prøve ut nye medikamenter hos barn er vanskelig, i og med at det ikke lar seg gjøre å vurdere responsen mikrobiologisk slik man kan hos voksne ved hjelp av mikroskopi. Midlene må derfor tilpasses barn etter initial utprøving blant voksne (9).

5.0. Resultater

I det følgende beskrives funn fra de utvalgte originalartiklene, med fokus på tre hovedtemaer; BCG-vaksinering og forebygging, diagnostikk og TB/HIV-koinfeksjon. De 7 valgte artiklene er:

- Trunz BB, Fine PEM, Dye C. *Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness.*
- Hesselning A, Marais BJ, Gie RP et al. *The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children.*
- Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC et al. *A Refined Symptom-Based Approach to Diagnose Pulmonary Tuberculosis in Children.*
- Theart AC, Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Beyers N. *Criteria used for the diagnosis of childhood tuberculosis at primary health care level in a high-burden, urban setting.*
- Madhi SA, Huebner RE, Doedens L, Aduc T et al. *HIV-1 co-infection in children hospitalised with tuberculosis in South Africa.*
- Hesselning AC, Westra AE, Werschull H, Donald PR et al. *Outcome of HIV infected children with culture confirmed tuberculosis.*
- Zar HJ, Cotton MF, Strauss S et al. *Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial.*

5.1.0. BCG-vaksine og forebygging

BCG-vaksinen har vist å ha god effekt mot miliær TB og tuberkuløs meningitt hos barn, dette trolig fordi den begrenser hematogen spredning av *M. tuberculosis* etter primærinfeksjonen (13). Analyser har vist at BCG har 64% beskyttende effekt mot tuberkuløs meningitt og 78% beskyttende effekt mot miliær TB (24), og dette er da også grunnen til at WHO anbefaler BCG-vaksinering av nyfødte, med unntak av de som er HIV-smittet.

Trunz et al. har i en metaanalyse beregnet kostnader og effekt av BCG-vaksine gitt til barn født i 2002 i hvert land og på verdensbasis (6). Studien konkluderer med at de 100 millioner doser BCG-vaksine som ble gitt til barn dette året ville forebygge cirka 40 000 tilfeller av TB-meningitt og miliær TB før disse barna fylte 5 år. Anslaget bygger på ulike estimater; den

årlige risikoen for TB-infeksjon i hvert land, risikoen for utvikling av TB-meningitt og miliaer TB hos TB-smittede barn, samt effektiviteten av BCG-vaksinen slik den er dokumentert i tidligere kasus-kontroll-studier. Kostnadene til vaksinasjon beregnes til gjennomsnittlig 200 US\$ per vunnet friskt leveår, noe som sammenliknet med kostnadene til andre helsetiltak tilsier at dette er en kostnadseffektiv intervensjon mot alvorlig TB hos barn. BCG har størst effekt og koster minst der både TB-infeksjonsratene og BCG-dekningen er høyest. Trunz et al. konkluderer derfor med å anbefale fortsatt bruk av BCG-vaksine i land der TB-forekomsten er relativt høy. Studien skiller ikke mellom effekt hos HIV-positive og HIV-negative barn.

I de senere årene har det imidlertid kommet frem at BCG-vaksinen gitt til HIV-positive barn kan ha fatale konsekvenser. Hesseling et al. beregnet i en studie fra Sør-Afrika risikoen for disseminert BCG-sykdom hos HIV-smittede barn i et område høyendemisk for både TB og HIV (2). Studien tok utgangspunkt i alle barn <1 år innlagt ved Tygerberg Children's Hospital med disseminert BCG-sykdom over en 3-årsperiode. Totalt dreide det seg om 9 barn, alle med immunsvikt, hvorav 7 var HIV-infiserte. Diagnosen ble bekreftet ved isolasjon av *M. bovis*, og BCG-status bekreftet fra vaksinasjonsregister og ved påvist arr i venstre deltoidregion. Da rutinemessige data for HIV-infeksjon hos barn <1 år i området ikke forelå, ble det totale antall HIV-infiserte barn i området beregnet ut fra HIV-prevalens blant kvinner som møtte til svangerskapskontroll, og antatt rate for smitte ved fødsel på enten 5, 10 eller 15%. Det ble antatt at BCG-vaksinedekningen var 95%. Ut fra disse beregningene ble det konkludert med at barn som var HIV-smittet ved fødsel eller på vaksinetidspunktet, hadde en flere hundre ganger økt risiko for å utvikle disseminert BCG-sykdom enn HIV-negative barn. Risiko for BCG-sykdom ble anslått til å ligge fra 110-417/100 000 per år, avhengig av hvilken rate for HIV-smitte ved fødsel man anvendte. For HIV-negative barn gikk man ut fra en beregnet forekomst av BCG-sykdom på <5/100 000. Studien konkluderer med at det bør være praksis i områder med høy HIV-forekomst at HIV-smitte hos nyfødte barn diagnostiseres raskt, og at BCG-vaksine bør utsettes inntil HIV-status er avklart. Studien sier ikke noe om hvordan det går med HIV-positive barn som ikke blir vaksinert, og heller ikke noe om den eventuelle beskyttende effekten BCG-vaksinen har hos HIV-positive, som har økt risiko for progredierende TB-sykdom etter smitte med *M. tuberculosis*.

Resultatene fra disse studiene peker på at BCG-vaksinen har både klare fordeler og ulemper slik den brukes i dag, og at rutinemessig vaksine til alle nyfødte kan være uheldig i områder som er høyendemiske for HIV.

5.2.0. Diagnostikk hos barn

Ved diagnose av TB hos barn bruker man i land med høy TB-forekomst og lite ressurser ofte den klassiske triaden; 1) eksposisjon for voksen indekspasient, 2) positiv TST og 3) bekreftende funn på lungerøntgen. TST er i disse områdene av liten diagnostisk verdi, da eksposisjon for *M. tuberculosis* er så vanlig. Lungerøntgen har lav spesifisitet og er sjelden tilgjengelig i ressursfattige områder. Grunnlaget for å stille riktig diagnose blir derfor ofte svakere enn ønskelig.

Marais et al. gjennomførte en prospektiv studie over to år blant 1024 barn <13 år med vedvarende hoste >2 uker som kom i kontakt med fem lokale helseklinikker eller ble innlagt i Tygerberg Children's Hospital i Cape Town, Sør-Afrika (4). Barna hadde ikke respondert på vanlig oral antibiotikakur. Målet med studien var å vurdere verdien av symptombasert diagnostikk av TB hos barn i et høyendemisk område. 428 barn ble inkludert i studien på bakgrunn av vedvarende symptomer, og disse ble undersøkt for TB ved hjelp av spørreskjema, TST, lungerøntgen og mikroskopi av gastrisk aspirat og/eller sputum. 223 ble behandlet for TB, og deretter kategorisert som "bakteriologisk bekreftet TB", "radiologisk sikker TB", "sannsynlig TB" eller "ikke TB". Barna ble også HIV-testet. Studien fant at diagnosen TB kan settes med rimelig nøyaktighet hos barn over tre år som ikke er HIV-positive ut fra tilstedeværelsen av tre kardinalsymptomer; vedvarende hoste i mer enn to uker, objektivt vekttap/manglende vektøkning siste tre måneder og rapportert tretthet. Dette tilsier at diagnosen TB kan settes raskere i ressursfattige områder, og barna i disse utsatte områdene kan komme raskere under behandling. For barn under tre år og HIV-smittede barn, altså høyrisikogruppene, er en slik symptombasert diagnose ikke like pålitelig.

Theart et al. gjennomførte en retrospektiv studie ved to lokale klinikker i Cape Town, Sør-Afrika, der målet var å dokumentere hvilke kriterier som ble brukt for å diagnostisere TB hos barn i et høyendemisk område (5). Data ble hentet fra TB-registrene ved de to klinikkene over en toårsperiode. Av alle registrerte TB-tilfeller ved klinikkene var det 268 barn <15 år, og dette utgjorde 21% av alle TB-pasientene. Data fra 256 barn var tilgjengelige for analyse, og alle disse ble i utgangspunktet behandlet for TB. Majoriteten av barna (66,4%) var <5 år. 206 barn hadde intratorakal TB, hvorav 12 barn >10 år hadde voksen type kavitær TB. 9 barn hadde cervikal lymfadenopati, 2 hadde TB-meningitt og 2 hadde skjelettaffeksjon. At det ikke forekom noen tilfeller av disseminert sykdom, skyldtes trolig at alvorlig syke barn ble innlagt i sykehus og ikke behandlet ved de lokale klinikkene. For 35 av barna forelå det ikke tilstrekkelige opplysninger til å klassifisere sykdommen. For barna som ble diagnostisert med

intratorakal TB ble følgende kriterier brukt: 1) eksponering for voksen med smitteførende TB (57,3%), 2) TST (utført hos 83,4%, hvorav 63% var positive), 3) kliniske symptomer som hoste og/eller vekttap (65,6%) samt 4) røntgenfunn forenlig med TB (100%). Mikroskopi ble utført bare hos barn >10 år med produktiv hoste, og 8 av 22 barn hadde da positive funn. Andre forsøk på å få materiale til mikroskopi ble ikke gjort på klinikkene. Bare 10,2% av barna ble testet for HIV-smitte, på klinisk mistanke. Studien konkluderer med at kriteriene som ble benyttet for å stille diagnosen TB var i overensstemmelse med anbefalinger fra WHO, dog sier den ikke noe om i hvilken grad diagnosene var riktige, da den ikke presenterer tall for hvor mange barn som ble friske av behandlingen. 208 av barna fullførte 6 måneders DOTS-behandling, mens behandlingen ble stoppet/avbrutt hos 31 barn, 4 barn døde og 13 ble overført til andre klinikker.

5.3.0. TB og HIV-koinfeksjon hos barn

De fleste barn med HIV infiseres perinatalt ved vertikal transmisjon under fødsel, eller gjennom amming i nyfødtp perioden.

Madhi et al. viste i en prospektiv studie fra Sør-Afrika blant 161 barn innlagt med TB i sykehus at 42% av de innlagte barna hadde samtidig HIV-infeksjon (3). Studien konkluderer med at HIV-infeksjon er en viktig risikofaktor for TB hos små barn, og at progredierende lunge-TB og død forekommer oftere hos HIV-infiserte barn. Mortaliteten hos de HIV-infiserte barna var 10,7 ganger høyere enn hos barna som ikke var HIV-infiserte. Studien anbefaler at terskelen for å starte behandling av TB hos HIV-infiserte barn bør være lav i områder høyendemiske for TB.

Hesseling et al. viste i en retrospektiv studie at HIV-infiserte barn med TB har dårlig effekt av TB-behandling når de ikke samtidig får antiretroviral behandling (ART) (1). 87 HIV-positive barn med positiv dyrkningsprøve for TB ble inkludert i studien, og de fikk TB-behandling i gjennomsnittlig 6 måneder. 39,1% av barna døde under eller etter behandlingen, 17,6% av TB, de fleste andre av opportunistiske infeksjoner. Studien konkluderer med at barn med fremskreden HIV-sykdom, alvorlig underernæring og ufullstendig kur ved endt TB-behandling hadde størst risiko for død, og etterlyser strategier som omfatter både ART samt forebygging av TB og andre infeksjoner for å redusere dødeligheten i denne utsatte gruppen. Zar et al. viste i en randomisert kontrollert studie fra Sør-Afrika at isoniazid-profylakse signifikant reduserte mortaliteten og insidensen av TB hos HIV-infiserte barn i et område med høy TB-forekomst (7). 263 HIV-positive barn med gjennomsnittsalder 2 år ble inkludert

i studien, av disse fikk 132 isoniazid-profylakse mens den andre gruppen fikk placebo. Få av disse barna fikk ART da dette var lite tilgjengelig i området. Mortaliteten ble redusert med 50% og insidensen av TB med 70%. Resultatene var så entydige at placebogruppen ble avviklet og studien stoppet.

Studiene viser at HIV-infeksjon kompliserer bildet når barn smittes med TB. I områder der forekomsten av både HIV og TB er høy, må man mistenke TB/HIV-koinfeksjon når barn har diffuse symptomer, og det må gis både ART og TB-behandling. Når HIV-status er kjent, har isoniazid-profylakse hos HIV-positive barn vist seg å ha meget god effekt mot TB.

6.0. Diskusjon

BCG-vaksine og forebygging:

Studien til Trunz et al. har vist at BCG-vaksinering er en kostnadseffektiv måte å forebygge tuberkuløs meningitt og miliær TB hos barn på. Man kan da regne at selv om vaksinen kun kan forebygge de mer alvorlige formene av TB hos barn, er den altså verdt innsatsen. Ellers er det mye usikkerhet knyttet til effekten av BCG, og når det gjelder forebygging av lunge-TB hos barn er effekten variabel. Det er også usikkert hvor effektivt vaksinen forebygger sykdom hos voksne, og hvor langvarig beskyttelse den egentlig gir. Ulike studier anslår alt fra 0% til 80% beskyttelse mot utvikling av TB hos voksne (36), og man vet ikke hvorfor det er så stor variasjon i resultatene. Effekten av BCG-vaksinen avhenger trolig også av miljø- og geografiske faktorer, blant annet er det vist at vaksinen synes mindre effektiv i tropiske strøk, der den trengs mest (24). Det kan tyde på at tilstedeværelsen av andre mykobakterier i miljøet svekker effekten av BCG-vaksinen (18). Uansett vet vi at BCG-vaksine kun gir en begrenset beskyttelse, den hindrer utvikling av primær TB, men hindrer ikke at den smittede utvikler latent infeksjon (32).

BCG-vaksine er nå kontraindisert hos personer med svekket immunforsvar, og WHO anbefaler ikke BCG-vaksine for barn med symptomatisk HIV-infeksjon. Disse barna har redusert T-cellerespons, og derfor trolig liten eller ingen nytte av BCG-vaksine i det hele tatt (15). Studien til Hesselning et al. har vist at HIV-infiserte barn har en flere hundre ganger økt risiko for å utvikle disseminert BCG-sykdom i forhold til HIV-negative barn (2). Det er imidlertid vanskelig å identifisere HIV-smitte hos nyfødte i land der diagnostiske muligheter er begrensede. Tegn på HIV er uvanlig i de første leveukene, og tester som kan påvise HIV-virus kan heller ikke gi noe pålitelig svar før tidligst etter 6 ukers levetid. I tillegg er testene både dyre og teknisk avanserte, noe som i mange områder umuliggjør bruken. Selv om det

skulle være mulig å få utført en HIV-test ved 6 ukers alder, er BCG-vaksinen da ofte allerede gitt. For ytterligere å komplisere bildet kan ammende mødre med HIV overføre smitte til barnet etter fødsel. De fleste barn født av HIV-positive mødre er imidlertid ikke infisert, takket være tiltak for å hindre vertikal overføring ved fødsel, og disse barna vil ha fordel av å få BCG-vaksine.

Disseminert BCG-sykdom kan være vanskelig å skille fra disseminert TB. Hos friske barn blir T-celletallet redusert i cirka 2 måneder etter BCG-vaksine. Hos HIV-smittede barn kan denne samme reduksjonen bane vei for opportunistiske infeksjoner, som for eksempel pneumocystis jiroveci-pneumoni, og den økte mortaliteten i denne gruppen barn behøver ikke alltid skyldes disseminert BCG-sykdom (8). Et mål i områder høyendemiske for både TB og HIV må være å klarlegge det nyfødte barnets HIV-status så raskt som mulig, og utsette BCG-vaksinen inntil så er gjort (2). Sensitiviteten for en HIV-DNA-PCR-test utført <48 timer etter fødsel er <40%, men øker til >90% ved 2-4 uker (12). I mange utviklingsland er slike tester ikke tilgjengelige i dag.

WHO og StopTB Partnership har som uttrykt mål å utvikle nye vaksiner mot TB innen 2015, og 11 ulike vaksinekandidater er i øyeblikket under utprøving gjennom kliniske forsøk. Alle de aktuelle vaksinene er ment å gi en booster-effekt etter grunnvaksine med BCG i spedbarnsperioden. Det arbeides også med en ny vaksine som kan erstatte BCG ved å gi bedre og mer langvarig beskyttelse (15,25).

Når det gjelder TB handler ikke forebygging bare om vaksine, men også om å oppspore barn med latent infeksjon. WHOs retningslinjer for de nasjonale TB-programmene fra 2006 understreker at når en voksen person med smitteførende lunge-TB diagnostiseres, skal det drives aktiv smitteoppsporing, der barn i pasientens nærmiljø skal screenes for latent TB-infeksjon, eventuelt aktiv sykdom. Dersom aktiv sykdom kan utelukkes, skal barnet få forebyggende kjemoterapi med ett TB-middel. Ressursmangel gjør at denne anbefalingen etterleves i liten grad foreløpig.

Diagnostikk:

TB hos barn er sannsynligvis grovt underdiagnostisert, og diagnosen kommer ofte unødvendig sent i forløpet. Dette skyldes både "patient's delay" og "diagnostic delay". Hos barn kan TB etterligne mange andre tilstander som er typiske hos barn, som for eksempel pneumoni, andre bakterie- og virusinfeksjoner, underernæring og HIV.

WHO anbefaler at diagnostikk av TB hos barn skal starte med en grundig anamnese med vekt på eventuelle smittekontakter i nærmiljøet og eventuelle symptomer som kronisk hoste, langvarig feber eller vekttap/"failure to thrive" (36). Dernest grundig klinisk undersøkelse med tanke på eventuelle fysiske tegn som tyder på ekstrapulmonal TB, som gibbus eller forstørrede cervikale lymfeknuter med fisteldannelse. Negativ TST utelukker ikke TB. For eksempel vil mange HIV-positive barn ikke ha positiv TST, fordi det kreves en normal immunrespons for å gi positiv test. Der det er mulig skal det utføres mikroskopi eller bakteriologisk dyrkning av det materiale som er tilgjengelig, det være seg ekspektorat, gastrisk aspirat eller indusert sputum. Theart et al. har påpekt at diagnosen i praksis ofte avhenger av tolkning av røntgen thorax, der dette er tilgjengelig (5). Dette fanger ikke opp ekstrapulmonær TB, og mange barn med lunge-TB har heller ingen røntgenfunn. Marais et al. har vist at en symptombasert diagnostikk basert på klare symptomdefinisjoner og vurdert i forhold til alder og HIV-prevalens, gir relativt pålitelig diagnose (4). Likevel er det klart at det er et stort behov for nye, gode, rimelige og tilgjengelige diagnostiske tester for TB hos barn til bruk i ressursfattige områder. Nye metoder for påvisning av aktiv og latent TB hos barn er under utvikling, og man leter etter nye biomarkører i blod eller urin (25).

TB og HIV-koinfeksjon:

Det kan være vanskelig å skille HIV-infeksjon fra TB-infeksjon hos barn med diffuse symptomer, og det kan være fare for både under- og overdiagnostisering av TB i områder høyendemiske for HIV (24). WHO anbefaler at HIV-testing gjøres for alle barn med påvist TB i områder med høy HIV-forekomst. De fleste barn med TB er dog ikke HIV-infiserte (4).

Madhi et al. har vist at HIV-infiserte barn har økt risiko for å utvikle TB-infeksjon, og økt mortalitet. TB-infeksjon kompliserer og akselererer forløpet av HIV-infeksjon, og omvendt (3).

Hesseling et al. har vist at HIV-smittede barn har dårlig effekt av TB-behandling dersom de ikke også får ART (1). Alle barn med TB bør screenes for HIV og eventuelt settes på ART, liksom alle HIV-smittede barn bør screenes for TB. ART gjenoppbygger det cellulære immunforsvaret, og reduserer da sannsynligheten for å utvikle TB (25). Ifølge WHO skal TB-behandlingen ha førsteprioritet hos barn med TB og HIV-koinfeksjon, mens ART skal settes inn fra 2-8 uker etter at TB-behandlingen er startet, i noen tilfeller vente til TB-behandlingen er avsluttet (36). Resultatene fra studien til Hesseling et al. kan tyde på at ART kommer for sent hvis den utsettes til etter at TB-behandlingen er fullført (1). De fleste retningslinjer

anbefaler at TB hos HIV-infiserte barn behandles i 6 måneder, i likhet med TB hos ikke-HIV-infiserte. Noen nasjonale retningslinjer anbefaler imidlertid lengre behandling (36). De fleste barn med TB, både med og uten HIV-koinfeksjon, responderer godt på 6 måneders behandling (36). Høyere mortalitet blant HIV-positive barn enn hos HIV-negative under TB-behandling kan skyldes flere forhold; HIV-smittede barn er oftere koinfisert med andre patogener, de har dårligere absorpsjon av TB-medisiner og dermed lavere serumnivåer, og medisinene penetrerer dårligere i lungevevet pga fibrose og bronkiektasier forårsaket av underliggende lungesykdom. Dårligere respons og resultat av behandling kan også ha sammenheng med at barnets omsorgspersoner ikke er i stand til å følge opp behandlingen pga egen sykdom, eventuelt død (20).

Zar et al. har vist at HIV-smittede barn har meget god effekt av isoniazid-profylakse for å forhindre utvikling av TB (7). Gode og tilgjengelige tester som kan fastslå barnets HIV-status så tidlig som mulig etter fødsel bør utvikles.

7.0. Konklusjon

Mens TB-forekomsten globalt er på tilbakegang, stiger den fortsatt i det sørlige Afrika, et område som også er hardt rammet av HIV-epidemien. Det er de voksne pasientene som får mest oppmerksomhet, selv om det antas at barn i et slikt område høyendemisk for TB bærer opptil 40% av den totale TB-belastningen. Det lykkes bare delvis å forebygge TB hos barn, det er vanskelig å komme frem til en sikker diagnose, og det hele kompliseres av at mange barn er smittet både med TB og HIV, som kan kamuflere hverandre og gjøre diagnostikk og behandling enda vanskeligere. Det ses likevel en økende bevissthet omkring TB hos barn, noe som gir mange grunner til optimisme. Det trengs nye og mer effektive vaksiner, raske, sikre og billige diagnostiske tester til bruk i fattige områder, og parallell innsats mot både TB og HIV. Til syvende og sist er det viktig å erkjenne at kampen mot TB hos barn er tett forbundet med kampen mot global fattigdom, og dette fører oss tilbake til FNs tusenårs mål nummer 1: "Utrydde ekstrem fattigdom og sult". Først når dette lykkes, har vi forutsetninger for å nå de andre helse relaterte målene, og kan ha håp om en TB-fri verden.

8.0. Takk

Jeg vil takke klinisk stipendiat Siri L. Feruglio og førsteamanuensis Anne Ma Dyrhol Riise ved avdeling for infeksjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus, Ullevål, for all imøtekommenhet, velvillig hjelp og veiledning i forbindelse med mitt arbeid med denne oppgaven.

Referanser til studier inkludert i oppgaven:

1. Hesselning AC, Westra AE, Werschull H, Donald PR et al. Outcome of HIV infected children with culture confirmed tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1171-1174.
2. Hesselning A, Marais BJ, Gie RP et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine* 2007; 25: 14-18.
3. Madhi SA, Huebner RE, Doedens L, Aduc T et al. HIV-1 co-infection in children hospitalised with tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 448-454.
4. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC et al. A Refined Symptom-Based Approach to Diagnose Pulmonary Tuberculosis in Children. *Pediatrics* 2006; 118: 1350-1359.
5. Theart AC, Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Beyers N. Criteria used for the diagnosis of childhood tuberculosis at primary health care level in a high-burden, urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(11): 1210-1214.
6. Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367: 1173-1180.
7. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 334: 105-106.

Tilleggsreferanser:

8. Azzopardi P, Bennett CM, Graham SM, Duke T. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(11): 1331-1344.
9. Donald PR. The assessment of new anti-tuberculosis drugs for a paediatric indication. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1162-1165.
10. Gie RP, Matiru RH. Supplying quality-assured child-friendly anti-tuberculosis drugs to children (editorial). *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(3): 277-278.
11. Hesselning AC, Cotton MF, Fordham von Reyn C et al. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1376-1379.
12. Hesselning AC, Johnson LF, Jaspan H et al. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease in HIV-infected South African infants. *Bull World Health Organ* 2009; 87: 505-511.
13. Hesselning AC, Cotton MF, Jennings T et al. High Incidence of Tuberculosis among HIV-Infected Infants: Evidence from a South African Population-Based Study Highlights the Need for Improved Tuberculosis Control Strategies. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48: 108-114.
14. Jamison DT, Feachem RG, Makgoba MW et al. Disease and Mortality in Sub-Saharan Africa, 2nd Ed. Chapter 13 Tuberculosis. Washington (DC): World Bank; 2006.
15. Kaufmann SHE, Hussey G, Lambert PH. New vaccines for tuberculosis. *Lancet* 2010; 375: 2110-2119.
16. Liestøl K, Tretli S, Tverdal A, Mæhlen J. Hvem fikk tuberkulose – og var de generelt skrøpelige? På liv og død. Historisk helsestatistikk i 150 år. Norges offisielle statistikk. SSB 2007; 120-134.
17. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Ed. Churchill Livingstone Elsevier 2010.

18. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(12): 1305–1313.
19. Marais BJ, Donald PR, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. Diversity of disease in childhood pulmonary tuberculosis. *Annals of Tropical Paediatrics* 2005; 25: 79-86.
20. Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyers N: Diagnostic and Management Challenges for Childhood Tuberculosis in the era of HIV. *The Journal of Infectious Diseases* 2007; 196: 76-85.
21. Marais BJ, Schaaf HS, Donald PR. Pediatric TB: issues related to current and future treatment options. *Future Microbiology* 2009; 4: 661-675.
22. Marais BJ, Schaaf HS. Childhood Tuberculosis: An Emerging and Previously Neglected Problem. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24: 727-749.
23. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*, 5th Ed. Elsevier Mosby 2005.
24. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 5: 636-647.
25. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infectious Dis* 2008; 8: 499-510.
26. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology*, 5th Ed. Elsevier Churchill Livingstone 2003.
27. Schaaf HS, Michaelis IA, Richardson M, Booysen CN, Gie RP et al. Adult-to-child transmission of tuberculosis: household or community contact? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 426-431.
28. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *The Lancet infectious diseases* 2003; 3: 624-632.
29. Sontag, Susan: *Sykdom som metafor*. Gyldendal, Oslo 1996.
30. Souhami RL, Moxham J (ed). *Textbook of Medicine*, 4th Ed. Churchill Livingstone 2002.
31. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(S3): S184-S194.
32. Tjade T. *Medisinsk mikrobiologi og infeksjonssykdommer*. Fagbokforlaget 2008.
33. *Tuberkuloseveilederen*. Folkehelseinstituttet. Oslo 2010.
34. *Veileder i generell pediatri, kap. 3.4 Tuberkulose, rev 2010*. Norsk barnelegeforening. <http://www.legeforeningen.no/id/110277.0>
35. WHO. StopTB Partnership. *The StopTB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals*. 2006. Genève.
36. WHO. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. 2006.
37. WHO. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly epidemiological record* 2007; 21: 193-196
38. WHO. *Rapid Advice. Treatment of tuberculosis in children*. 2010.
39. WHO. *Global Tuberculosis Control Report 2010*.
40. WHO. StopTB Partnership. *The Global Plan to Stop TB 2011-2015*. 2010. Genève.

41. http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/en/

42. <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>

Kilder til illustrasjoner:

Fig. 1 forside: <http://africanchildrenschoir.com/whatwedo/southafrica.php>

Fig. 2 s 6: WHO. Global Tuberculosis Control Report 2010.

Fig. 3 s 7: <http://www.thehipstermom.com/?tag=sneezing>

Fig. 4 s 7: <http://www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/projects/NATO/>

Fig. 5 s 12: www.craikleithhill.co.uk/craikleith_house.html

Fig. 6 s 12: http://bioweb.uwlax.edu/bio203/s2007/millard_ashl/diagnosis.htm

Fig. 7 s 15: BMJ 2008; 337:a205