

Diagnostik af tuberkulose hos børn og unge

Victor Dahl Mathiasen¹, Alexandra Kruse^{2,3}, Christian Wejse^{1,4}, Peter Henrik Andersen⁵, Ulrikka Nygaard⁶ & Mette Holm⁷

STATUSARTIKEL

- 1) Infektionssygdomme, Aarhus Universitetshospital
- 2) Børne- og Ungeafdelingen, Hvidovre Hospital
- 3) Indvandrermedicinsk Klinik, Hvidovre Hospital
- 4) Center for Global Sundhed, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
- 5) Infektions-epidemiologi og Forebyggelse, Statens Serum Institut
- 6) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet
- 7) Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2020;182:V09190492

Det estimeres, at der på verdensplan er 70 mio. børn, som er inficerede med *Mycobacterium tuberculosis*, såkaldt latent tuberkulose (LTBI), og i 2018 blev mere end én mio. børn under 15 år ramt af aktiv tuberkulose (tb). En fjerdedel af disse børn døde [1, 2]. Ni ud af ti fik ingen behandling trods effektive behandlingsmuligheder [3]. Hidtil har fokus på tb blandt børn og unge været begrænset, men i den seneste årrække har sygdommen opnået stigende opmærksomhed i den internationale sundhedspolitik. Fokus er øget på diagnostik af børn med tb, men også på behandling, idet et stigende antal børn har tb, som er behandlingsresistent for de to antituberkuløse midler isoniazid og rifampicin. Dette kaldes multidrug-resistent tb (MDR-tb) [4]. Det estimeres, at prævalensen af latent MDR-tb er ti gange så høj hos 0-15-årige som i alle andre aldersgrupper [4], og at 15-19-årige udgør mere end en femtedel af smitekilderne i højincidenslandene Indien, Pakistan og Filippinerne, hvilket understreger vigtigheden af at adressere alle aldersgrupper [5].

Tb hos børn er tegn på igangværende eller nylig transmission af *M. tuberculosis* i samfundet og er dermed en markør for ufuldstændig sygdomskontrol. Smitten kommer hyppigt fra en voksen husstands-kontakt og sjældnere fra andre slægtninge eller kontakter i institutioner [6-8]. Børn er mere modtagelige for smitte, og jo yngre de er, des stigende er risikoen for, at der sker en progression fra latent til aktiv sygdom [8]. Diagnostik af tb hos børn og unge er ofte vanskelig, og ubehandlet medfører tb en mortalitet på op til 44% blandt 0-4-årige og en høj risiko for alvorlige sequelae [9]. Den højere morbiditet og mortalitet blandt børn sammenlignet med voksne skyldes primært en højere risiko for at udvikle alvorlig livstruende sygdom i form af miliær tb og meningitis, formodentlig som følge af et umodent cellulært immunforsvar [8]. Ved miliær tb forstås en tilstand, hvor tuberkulosebakterierne spredes med blodet rundt i kroppen.

I Danmark har incidensen af tb blandt børn været faldende i de seneste årtier (Figur 1), og det er i dag en sjælden, om end alvorlig sygdom. I 2018 var der 20 anmeldte tilfælde hos børn i alderen 0-17 år. Langt flere er antageligvis latent inficerede, og det estimeres, at tilstanden hos op til 10% på et senere tidspunkt vil progredierte til sygdom.

I denne artikel gives et overblik over symptomer, diagnostik og behandling af tb blandt børn og unge i Danmark.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Tuberkulose (tb) hos børn tyder på igangværende smitte i samfundet og er forbundet med højere morbiditet og mortalitet end tb hos voksne.
- ▶ Diagnostik af tb er ofte vanskelig, men bør mistænkes ved febrilia og længerevarende sygdomsforløb, især ved nuværende eller tidligere tb-kontakter og hos børn, som kommer fra tb-højendemiske lande.
- ▶ Alle børn og unge med latent tb bør behandles.

SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

Klassiske symptomer på tb er hoste i mere end 2-3 uger, feber, vægttab, træthed og nattesved. På trods af omfattende sygdom kan børn have uspecifikke symptomer og objektive tegn og kan debutere med dårlig trivsel, nedsat aktivitetsniveau og symptomer, der kan mistolkes som almindelige luftvejsinfektioner. Lunge-tb er den hyppigste sygdomsmanifestation [6, 7]. Ofte er der sparsomme fund på røntgenbilleder af thorax, men i forskelligt omfang kan der ses kaviteter, persisterende lungeinfiltrater, atelektase, intratorakal lymfadenopati, bronkial obstruktion og/eller pleuraansamlinger som hos voksne [10]. Ekstrapulmonal tb er hyppigere hos børn end hos voksne og ses hos ca. 25% af de afficerede, ofte i lymfeknuderne, men alle organer kan afficeres, og spektret af symptomer og kliniske fund er derfor meget bredt [7]. Tuberkuløs meningitis og miliær tb er forbundet med en høj mortalitet og risiko for sequelae, særligt hos immunsupprimerede og små børn (Figur 2) [11]. Som differentialdiagnose bør tb-meningitis overvejes hos alle børn med bevidsthedspåvirkning, særligt ved risikofaktorer såsom hiv-infektion, immun-suppression, forældre fra højendemiske lande m.m.

UDREDNING AF AKTIV OG LATENT TUBERKULOSE

Jf. Sundhedsstyrelsens (SST) specialeplan skal udredning og behandling af tb hos børn og unge i Danmark varetages af børneafdelingerne, mens kirurgiske interventioner og behandling af ekstrapulmonal og resistent tb skal forvaltes af de højtspecialiserede børneafdelinger på Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital [12].

Aktiv tb er som oftest en klinisk diagnose, som er vanskeligere at stille hos børn og unge end hos voksne, da den i under 50% af tilfældene verificeres ved dyrk-

ning [6, 7]. Diagnosen stilles ofte på baggrund af indirekte tests dvs. en positiv tuberkulinhudtest (TST) eller interferon-gamma release assay (IGRA) i kombination med kendt eksponering og abnorme røntgenfund.

Udredning bør igangsættes på nærmeste børneafdeling ved mistanke om aktiv tb. Induceret sputum og/eller ventrikelskyl undersøges ved mistanke om lunge-tb, idet mindre børn sjældent er i stand til at frembringe ekspektorat [13]. Prøverne sendes til Statens Serum Institut (SSI), hvor der foretages direkte tests samt fæno- og genotypisk resistensbestemmelse (Figur 3). Dette er yderst vigtigt, da mindst 11% af børn med tb i Danmark har resistente isolater [7]. Der findes flere kliniske algoritmer, som kan anvendes i diagnostikken af tb, men disse benyttes hovedsageligt i lavindkomstlande [15].

Det er vigtigt at erkende, at man vha. de indirekte tests ikke kan skelne mellem aktiv tb og LTBI, og at TST kan være falsk positiv ved *bacille Calmette-Guérin* (BCG)-vaccination eller eksponering for atypiske mykobakterier [16]. Testene kan også være positive som følge af tidligere tb-eksponering eller -sygdom og egner sig således ikke til monitorering af behandlingsrespons. Ligeledes er der risiko for falsk negative tests hos op til 10% af børnene med aktiv sygdom og ved nylig smitte, da det tager op til ti uger efter smitte, før testen bliver positiv [17, 18].

Screening for LTBI bør foretages blandt risikogrupper med grundig anamnese og objektiv undersøgelse samt TST- og/eller IGRA-test (Tabel 1) [19]. Ved positive tests suppleres med røntgenbilleder af thorax for at udelukke lunge-tb. Det er vigtigt at screene børn forud for behandling med biologiske lægemidler, da denne gruppe af sekundært immunsupprimerede må formodes at være stigende og i høj risiko for reaktivering.

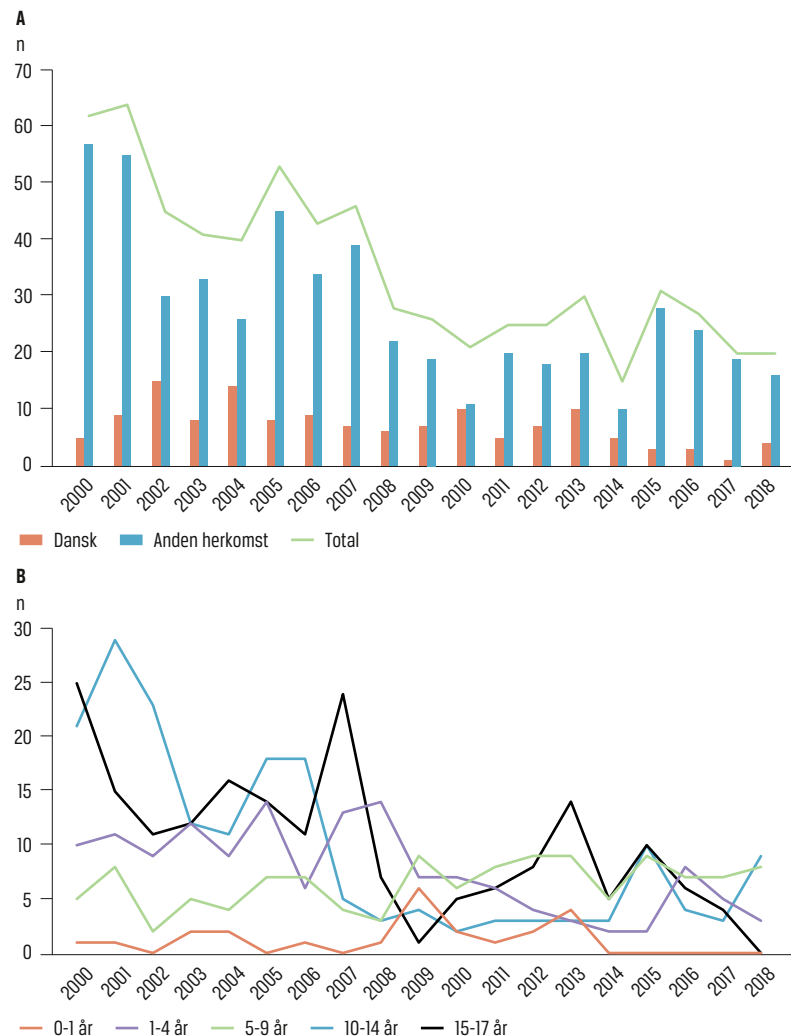
UDREDNING OG BEHANDLING VED KENDT EKSPONITION

Efter nylig eksponition for en person med aktiv tb udføres der røntgenbilleder af thorax, og hos børn under fem år udføres der desuden TST- og IGRA-test, mens man hos ældre børn kan nøjes med IGRA-test [16]. Ved negative svar hos børn over fem år bør IGRA-testen gentages ti uger efter eksponition [18]. Hos de mindste kan der i tillæg overvejes induceret sputum og/eller ventrikelskyl. Børn under fem år behandles forebyggende uanset TST-/IGRA-resultatet. Rationalet er, at mere end 50% af børn under to år og op til 25% af de 2-5-årige udvikler sygdom ved påvist LTBI, overvejende inden for ét år efter smitte [8].

BEHANDLING AF AKTIV TUBERKULOSE OG PÅVIST LATENT INFEKTION

Standardbehandlingen af aktiv tb er som for voksne to måneders initialbehandling med isoniazid, rifampicin,

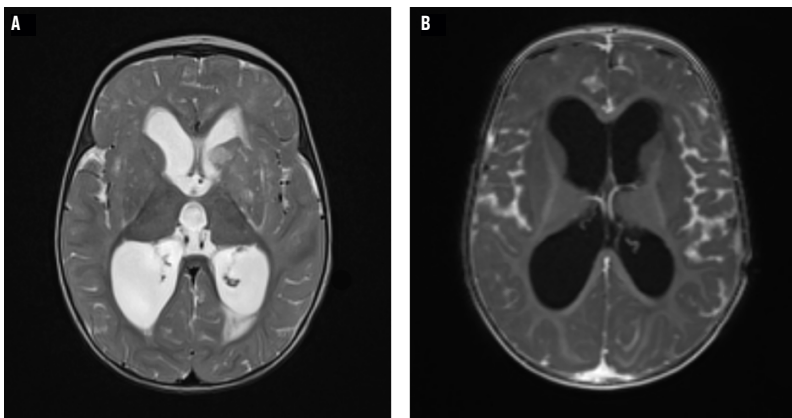
FIGUR 1 / Antal årligt anmeldte tilfælde af tuberkulose blandt børn og unge i alderen 0-17 år fra 2000 til 2018, fordelt på dansk og anden herkomst (A) og efter aldersgrupper (B).



pyrazinamid og ethambutol efterfulgt af fire måneders kontinuationsfase med isoniazid og rifampicin [20]. Ethambutol kan undlades ved ukompliceret lunge- eller lymfeknude-tb. Forlængelse af behandlingen kan være indiceret ved langsomt behandlingsrespons eller ved pauser og dårlig adhærence. Der bør suppleres med B₆-vitamin (pyridoxin) ved risiko for isoniazidinduceret perifer neuropati bl.a. hos teenagere, spædbørn, der fuldammes, samt patienter med hiv-koinfektion eller tb i centralnervesystemet [21]. Behandling af infektion hos nyfødte og patienter med resistent tb, meningitis eller samtidig hiv-infektion omfatter mere komplekse behandlingsregimer og bør varetages på højt specialiserede børneafdelinger jf. SST's specialeplan og Dansk Pædiatrisk Selskabs guideline [12, 14].

Førstevalgsbehandling af LTBI hos børn over to år er rifapentin, som har en halveringstid, der er fem gange længere end tidligere præparaters, og isoniazid i

FIGUR 2 / T2- og T1-vægtede aksiale MR-skanningsbilleder af cerebrum hos en 11 måneder gammel pige med lungetuberkulose og spredning til centralnervesystemet, kompliceret med højresidig hemiparese, facialisparese og kognitiv svækkelse. Pigen blev indlagt med feber uden fokus og bevidsthedspåvirkning. **A.** Hydrocefalus, periventrikulær ødem og infarkt i venstre nucleus caudatus. **B.** Efter indgift af kontrast ses leptomeningeal opladning i begge hemisfærer. Pigen blev behandlet med ventrikuloperitoneal shunt, antituberkulosemidler, prednisolon og neurorehabilitering.



høj dosis én gang ugentligt i tre måneder [22, 23]. Som andetvalg kan der dagligt i tre måneder behandles med isoniazid og rifampicin [24]. Som nævnt behandles alle børn under fem år, men det anbefales, at også børn over fem år behandles [19].

Opfølgning er altid indiceret for at følge behandlingsrespons, adhærence til behandlingen og eventuelle bivirkninger eller komplikationer.

ISOLATION, SMITTEOPSPORING OG ANMELDELSPLIGT

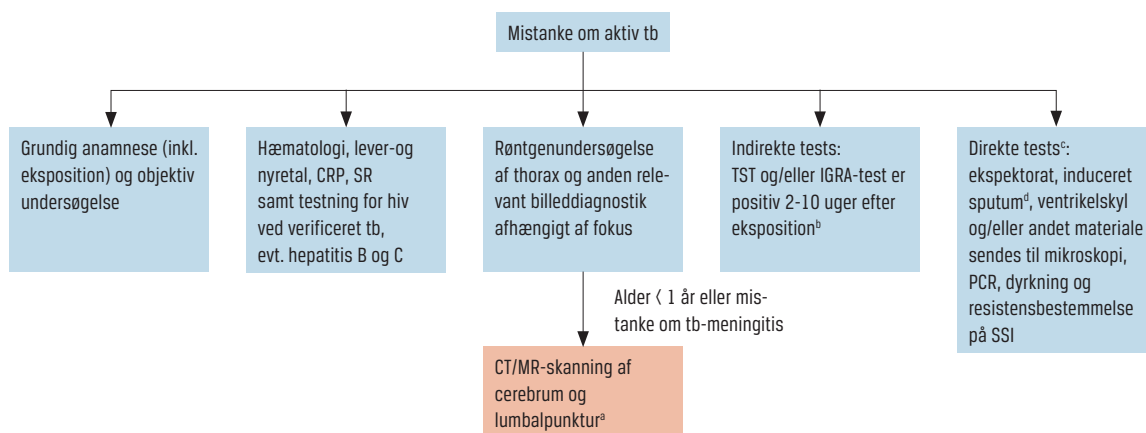
Børn, som endnu ikke er kommet i puberteten og har tb, betragtes i udgangspunktet ikke som smitsomme pga. et lavere bakteriellad i ekspektorater og mindre hostekraft. Familie- og nærkontakter skal derfor undersøges, så smitekilden kan findes og behandles. Ledsagende voksne, der er mulige smitekilder, bør altid isoleres, indtil tb kan afkræftes. Isolation af børn bør ske ved udtalt lungeaffektion, markante forandringer på røntgenbilleder af thorax, mikroskopipositivt sputum, tb i strubehovedet, og/eller hvis det drejer sig om børn under en måned [14].

Tb er individuelt anmeldelsespligtigt til SSI og Styrelsen for Patientsikkerhed (blanket 1515).

BACILLE CALMETTE-GUÉRIN-VACCINATION

Vaccination imod tb har ikke været anvendt i det danske børnevaccinationsprogram siden slutningen af 1980'erne. SSI anbefaler BCG-vaccination til nyfødte og spædbørn af forældre fra højendemiske lande (incidens > 40/100.000) og til børn i familier med nylige tilfælde af tb [25]. Dette kan med fordel inddrages i svangreprofylaksen. Børn, som er under 12 år og som følges med forældre, som skal udstationeres i mere end seks måneder, eller som skal besøge slægtninge i højendemiske lande, anbefales også at blive vaccineret. Vaccinen giver beskyttelse mod miliær tb og meningitis hos mindre børn og partiel beskyttelse mod aktiv tb hos større børn [26]. BCG-vaccinen er en levende, svækket vaccine og bør ikke administreres til immunsupprimerede.

FIGUR 3 / Oversigt over udredning for aktiv tuberkulose (tb) hos børn og unge med udgangspunkt i Dansk Pædiatrisk Selskabs guideline [14].



tb = tuberkulose; CRP = C-reaktivt protein; IGRA = interferon-gamma release assay; PCR = polymerasekædereaktion; SR = sænkingsreaktion; SSI = Statens Serum Institut; TST = tuberkulinhudtest.

a) Hos 50% af børn med tb-meningitis er røntgenbillederne af thorax normal, og der er tilsvarende lav sensitivitet ved TST/IGRA.

b) Skelner ikke mellem aktiv og latent tb og kan være positiv mange år efter tidligere eksponering. Ved børn < 5 år anbefales TST i kombination med IGRA, og ved børn > 5 år kan man nøjes med sidstnævnte. For instrukser om prøvetagning og fortolkning henvises til [21].

c) Standardundersøgelse på SSI ved mistanke om aktiv tuberkulose er R-nr. 144 Mykobakterier standardundersøgelse (mikroskopi, én PCR, dyrkning, evt. identifikation, evt. resistensbestemmelse).

d) Der bør benyttes filterning facepiece 3-maske.

DISKUSSION

Fokus på forebyggelse og tidlig opsporing af såvel aktiv tb som LTBI er nødvendig, da børn er i højere risiko for aktiv sygdom og alvorlige komplikationer end voksne. Ydermere er tb hos børn og unge tegn på igangværende smitte i samfundet. Vi anbefaler en lav tærskel for henvisning ved mistanke om tb eller kendt eksposition herfor.

Nordholm et al har vist, at størstedelen af etnisk danske børn med positive dyrkninger er smittede med en »dansk« genotype (C2/1112–15), som er den største smittekæde i Skandinavien, og at de i 40% af tilfældene smittes af deres forældre og således indgår i danske smittekæder [6]. Dette er i overensstemmelse med resultaterne fra tidligere studier, som har vist, at transmission mellem danskere og migranter er begrænset [7]. Studiet understreger behovet for styrket aktiv smitteopsporing hos etnisk danske børn [6]. Omkring 80% af børn med tb i Danmark har dog oprindelse i højendemiske lande, hvilket fremhæver et særligt behov for fokus på denne gruppe [7]. Tb bør også særligt overvejes hos børn af grønlandsk afstamning og adopterede børn fra højendemiske lande. Tidligere blev der kun foretaget vejledende undersøgelser for tb blandt asylansøgere i Danmark, men siden 2017 har man indført systematiske screeninger af asylansøgere fra højindcenslande [27]. Det er dog vigtigt at være opmærksom på, at også flygtninge fra lavincenslande kan være i højere risiko for at få tb i Danmark end i deres hjemland pga. krig, underernæring og risiko for smitte under flugten. Man har for nyligt påvist, at op mod 12% af asylansøgerne under 16 år i Danmark har LTBI ved ankomsten, hvilket understreger vigtigheden af screening og undersøgelse for tb af disse børn [28]. Det er dog fortsat omdiskuteret, hvorvidt tb-screeningsinterventioner særligt mod LTBI er omkostningseffektive, og om det er vejen mod elimination i lavendemiske lande. Ved testning bør man være særligt opmærksom på, at grænsepositive QuantIFERON-tests, som er de hyppigst anvendte IGRA-tests, der bl.a. bliver benyttet til screening, forekommer i en tredjedel af alle positive tests, og at 90% af disse er negative ved gentagelse [29]. I et lavendemisk land som Danmark kan risikoen for fejldiagnostik af LTBI formentlig minimeres blandt etnisk danske børn uden kendt eksposition ved at vurdere, hvor højt interferonniveauet er og ved at foretage konfirmatoriske tests før iværksættelse af behandling ved grænseværdier [30]. Vi vil understrege, at det er af stor vigtighed at diagnosticere og behandle børn for LTBI.

KONKLUSION

Der er mange faldgruber forbundet med at diagnosticere tb hos børn og unge, bl.a. at de eksisterende diagnostiske redskaber har suboptimal sensitivitet og specificitet. Desuden er behandlingen kompliceret, hvorfor

TABEL 1 / Indikationer for screening for latent tuberkulose [21].

Kendt eksposition for tuberkulose ^a
Migranter fra højendemiske lande ^b , herunder adoptivbørn
Forud for kemoterapi og behandling med biologiske lægemidler f.eks. TNF-alfa-hæmmere
Bør desuden overvejes forud for langvarig systemisk steroidbehandling
Organrecipient

TNF = tumornekrosefaktor.

a) Børn < 5 år behandles uanset resultat ved nylig eksposition.

b) For oversigt over lande med høj forekomst af tuberkulose henvises til WHO.

den skal foregå på landets børneafdelinger. Hvis tb skal elimineres i Danmark senest i 2050, skal der fortsat være fokus på risikogrupper, og LTBI må adresseres i stigende grad.

SUMMARY

Victor Dahl Mathiasen, Alexandra Kruse, Christian Wejse,

Peter Henrik Andersen, Ulrikka Nygaard & Mette Holm:

Tuberculosis among children and adolescents

Ugeskr Læger 2020;182:V09190492

Diagnosing tuberculosis (TB) in children and adolescents pose a diagnostic challenge due to sparse symptoms and clinical signs. Children are at a much higher risk than adults of progression to severe disease. In this review, the presentation and management of childhood TB is described. TB in children indicates ongoing transmission and is an indicator of failing disease control in the community. Tests suited to predict progression are warranted, and targeting latent infection is essential to achieve TB elimination. We recommend a low threshold for referral of children suspected of active or latent TB.

KORRESPONDANCE: Victor Dahl Mathiasen. E-mail: victordahl@gmail.com

ANTAGET: 21. januar 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. marts 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Christian Rahbek, Røntgen og Skanning, Neuroradiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, takkes for bidrag i form af MR-scanningsbilleder af cerebrum. Peter Henrik Andersen, Infektionsepidemiologi og Forebyggelse, Statens Serum Institut, takkes for levering af data til Figur 1.

LITTERATUR

- Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1193-201.
- Global tuberculosis report 2019. World Health Organization, 2019. www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (6. feb 2020).
- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). Silent epidemic: a call to action against child tuberculosis. <https://childtb.theunion.org/> (6. feb 2020).
- Knight GM, McQuaid CF, Dodd PJ et al. Global burden of latent multi-drug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. *Lancet Infect Dis* 2019;19:903-12.
- Ragonnet R, Trauer JM, Geard N et al. Profiling Mycobacterium tuberculosis transmission and the resulting disease burden in the five highest tuberculosis burden countries. *BMC Med* 2019;17:208.
- Nordholm AC, Holm LL, Svensson E et al. Tuberculosis transmission in Danish children. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:340-3.

7. Hatteberg CI, Prah J, Rasmussen JN et al. A review of paediatric tuberculosis in Denmark: 10-year trend, 2000-2009. *Eur Respir J* 2014;43:863-71.
8. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:278-85.
9. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:285-95.
10. Gie R. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: a guide for low-income countries. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003. www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/diagnostic-atlas-of-intrathoracic-tuberculosis-in-children-a-guide-for-low-income-countries (6. feb 2020).
11. Paulsrud C, Poulsen A, Vissing N et al. Think central nervous system tuberculosis, also in low-risk children: a Danish nationwide survey. *Infect Dis (Auckl)* 2019;51:368-72.
12. Sundhedsstyrelsen. Specialeplan for pædiatri, 2019. www.sst.dk/da/viden/specialeplanlaegning/gaeldende-specialeplan/specialeplan-for-paediatri (6. feb 2020).
13. Hatherill M, Hawkrigde T, Zar HJ et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009;94:195-201.
14. Dansk Pædiatrisk Selskab. Tuberkulose hos børn og unge, diagnostik og behandling af, 2019. www.paediatri.dk/infektionsmedicin-vej1 (6. feb 2020).
15. Holm M, Wejse C. New optimism to the use of clinical scoring systems for the diagnosis of child tuberculosis – even among HIV co-infected. *Int J Infect Dis* 2017;59:148-9.
16. Tebruegge M, Ritz N, Curtis N et al. Diagnostic tests for childhood tuberculosis: past imperfect, present tense and future perfect? *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1014-9.
17. Laurenti P, Raponi M, de Waure C et al. Performance of interferon- γ release assays in the diagnosis of confirmed active tuberculosis in immunocompetent children: a new systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016;16:131.
18. Lee SW, Oh DK, Lee SH et al. Time interval to conversion of interferon-gamma release assay after exposure to tuberculosis. *Eur Respir J* 2011;37:1447-52.
19. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization, 2018. www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/ (6. feb 2020).
20. Rapid advice : treatment of tuberculosis in children. World Health Organization, 2010. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44444> (6. feb 2020).
21. Visser ME, Teixeira-Swiegelhaar C, Maartens G. The short-term effects of anti-tuberculosis therapy on plasma pyridoxine levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:260-2.
22. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;360:528-34.
23. Cruz AT, Starke JR. Safety and adherence for 12 weekly doses of isoniazid and rifapentine for pediatric tuberculosis infection. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:811-3.
24. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A et al. 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. *Clin Infect Dis* 2007;45:715-22.
25. Statens Serum Institut. BCG vaccine. www.ssi.dk/vaccinationer/vaccineleksikon/b/bcgvaccine-aj-vaccines (6. feb 2020).
26. Pereira SM, Barreto ML, Pilger D et al. Effectiveness and cost-effectiveness of first BCG vaccination against tuberculosis in school-age children without previous tuberculin test (BCG-REVAC trial): a cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:300-6.
27. Langholz Kristensen K, Nørredam M, Lillebæk T et al. Tuberkulose blandt asylansøgere. *Ugeskr Læger* 2018;180:V11170828.
28. Ahmad BB, Kristensen KL, Glenthøj JP et al. Latent tuberculosis infection among minor asylum seekers in Denmark. *Eur Respir J* 2019;55:1901688.
29. Nygaard U, Poulsen A, Yde Nielsen A et al. Borderline-positive quantiferon in children. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:e307-e309.
30. Winje BA, White R, Syre H et al. Stratification by interferon- γ release assay level predicts risk of incident TB. *Thorax* 2018;73:652-61.