

Latent tbc hos barn är ett ökande hälsoproblem

Retrospektiv journalstudie visar behovet av hälsoundersökning av nyinvandrade

LOTTA BUXBAUM, barnläkare
charlotte.buxbaum@karolinska.se
MARI JUST, biträdande överläkare; båda Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
STEN-ERIK BERGSTRÖM, biträ-

dande överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
MARGARETA BLENNOW, barnhälsovårdsöverläkare, Sachsska barnsjukhuset, Södersjukhuset, Stockholm

Tuberkulos (tbc) är en av världens vanligaste infektioner; år 2005 insjuknade ca 1 miljon barn. Swaziland har högst incidens: 1200/100 000 invånare/år. Enligt WHO är en tredjedel av världens befolkning smittad utan att ha utvecklat sjukdom [1, 2]. I Sverige var incidensen 2009 en av de lägsta i världen: 6,9/100 000. Av de nya fallen var 80 procent utrikes födda, varav tre fjärdedelar kom från Afrika och Asien; majoriteten var i barnafödande ålder, dvs 25–44 år. Under 2008 respektive 2009 diagnostiserades 59 respektive 80 barn i åldern 0–19 år [3, 4]. Inom Stockholms läns landsting fanns 2009 totalt 239 fall, dvs 37 procent av alla rapporterade tbc-fall i Sverige [3].

Latent tuberkulos har den som smittats och har positiv tuberkulinreaktion men saknar tecken till sjukdom. Det är inte känt hur många barn som har latent tbc i Sverige. Genom att behandla latent tbc kan risken att utveckla sjukdomen minska avsevärt [5, 6]. I Stockholm, Göteborg och Malmö behandlas flertalet barn med latent tbc med tuberkulostatika [Birger Trollfors, Göteborg, och Tomas Sveger, Malmö, pers medd; 2008], men behovet av denna behandling är omtvistat [5].

Studiens syfte var att kartlägga förekomst och behandling av tbc och latent tbc hos barn i södra Stockholms läns landsting.

Orsak, smittspridning, klinik och diagnostik vid tbc

Mycobacterium tuberculosis är en syrafast intracellulär aerob stav, som delar sig långsamt (12–24 timmar), är luftburn och sprids med hosta. Vätskedroppar från hostan kan hålla sig svävande flera timmar och behöver endast innehålla ett par bakterier för att kunna föra smittan vidare. Bakterien tillväxer primärt i lungorna. Efter 4–8 veckor kan ett sk primärkomplex (lokal infektion med spridning till närliggande lymfkörtlar) utvecklas. Detta kan läka ut, kapslas in, ge kvarvarande förkalkningar eller progrediera till sjukdom. Från lungorna kan bakterierna spridas med lymfa och blod till lymfkörtlar, lever, mjälte, tarm och skelett (extrapulmonell tbc) [7].

Patienter med direktpositiv fynd av syrafasta stavar i sputum har hög smittsamhet, och 30–80 procent av hushållskontakter smittas. En patient med enbart odlingspositiv växt i sputum bedöms som lågt smittsam [7, 8]. För smittade vuxna utan riskfaktorer är livstidsrisken 10 procent att insjukna i tbc; majoriteten insjuknar inom 2 till 5 år [9].

Barn löper större risk att smittas. I sällsynta fall kan ett par timmars exponering räcka. Barn med tbc är sällan smittsamma och har så gott som alltid smittats av en vuxen [10]. Nedsett immunitet – som ses hos små barn, missbrukare, HIV-pa-

tienter och patienter med kronisk sjukdom samt undernärda – ger ökad risk att utveckla sjukdom vid smitta [11]. Även postpubertala tonåringar har ökad risk att insjukna [10]. För barn <1 år som smittats är risken att utveckla sjukdom 40 procent [7]. Till skillnad från vuxna insjuknar barn oftast direkt efter smitta och har dessutom ökad risk för livshotande sjukdom såsom meningit och miliär tbc [7, 10, 12].

Initiala övergående symtom i form av feber, lite hosta och buksmärter kan förekomma efter smitta men saknas eller förbises ofta hos barn. Inte sällan får barn förstörade mediastinala körtlar, som ibland kan ge obstruktiva symtom [7, 8]. Vid progress till lung-tbc kan långdragen produktiv hosta (>6 veckor, ibland blodtingerad), feber, nattliga svettningar, avmagring, trötthet och aptitlöshet förekomma. Hos små barn kan symtomen vara ospecifika. Stora barn/tonåringar kan vara anmärkningsvärt symtomlösa trots utbredd sjukdom [7, 12].

Positivt tuberkulintest (PPD, renat proteinderivat av tuberkulin) kan påvisas 2–12 veckor (vanligen 4–8) efter smitta. Testet utförs via intrakutan injektion med 0,1 ml av tuberkulin PPD RT 23 2 TU (tuberculine units) på vänster underarms dorsalsida och avläses 72 timmar senare. Induration med tvärgående diameter ≥ 10 mm tolkas som positivt test vid bedömning av latent tbc; 6 mm är gräns för HIV-infekterade och för om BCG-vaccination kan ges till ovaccinerad. Omgivande rodnad påverkar inte testresultatet, medan blåsbildning kan tyda på kraftig positiv reaktion. Reaktionen är en fördröjd överkänslighetsreaktion som mäter T-cells svaret mot mykobakteriellt antigen [2]. Mindre eller utebliven PPD-reaktion utesluter inte tbc. Bland immunkompetenta barn med tbc uppvisar 10–40 procent anergi för PPD vid första undersökningen [7, 10].

Som diagnostiska hjälpmedel används lungröntgen, direktmikroskopi och PCR samt odling från sputum/ventrikel-sköljvätska och urin [12]. Blodtest som mäter cellmedierat immunsvar specifikt mot tuberkelbakterien (T-spot.TB och QuantiFERON-TB Gold) finns nu i kliniskt bruk [10, 13, 14].

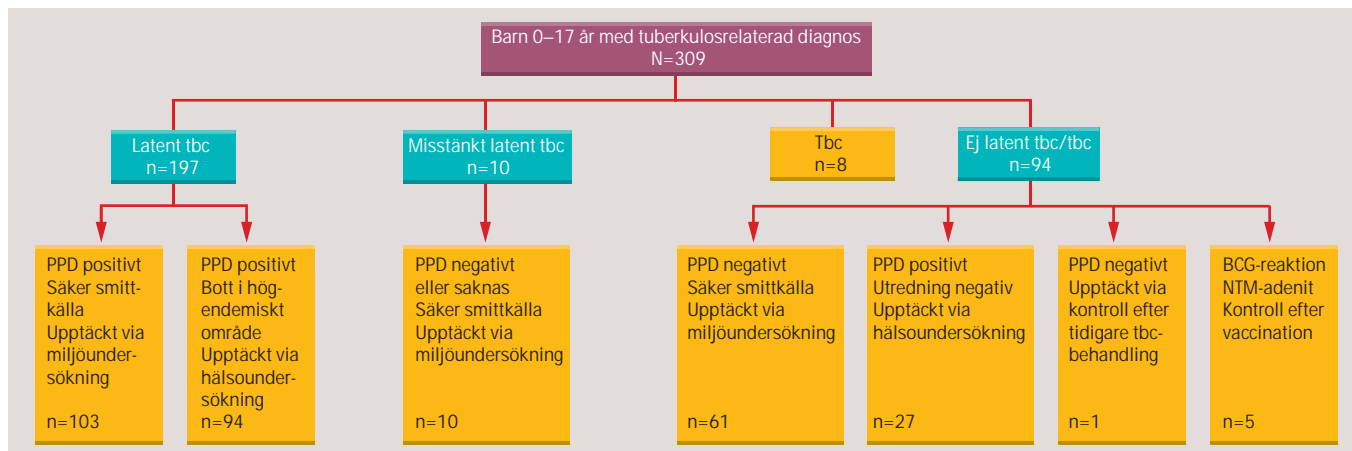
Behandling vid tbc

Behandlingen inleddes tidigare med tre preparat: pyrazinamid, isoniazid (INH) och rifampicin. Numera lägger man ofta till myambutol på grund av resistensproblematik.

■ sammanfattat

En retrospektiv journalstudie gjordes 1999–2004 på 309 journaler från alla barn med tuberkulosrelaterad diagnos på Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. Av dessa barn hade 8 aktiv tuberkulos och 197 hade latent tuberkulos, dvs var smittade med tuberkulos.

Totalt 5 barn med aktiv tuberkulos och 94 barn med latent tuberkulos identifierades via hälsoundersökning vid ankomst till Sverige. Resultaten stödjer att screening för tuberkulos vid hälsoundersökning av nyanlända identifierar såväl aktiv som latent tuberkulos.



Figur 1. Flödesschema för barn med tuberkulosrelaterad diagnos 1 maj 1999 till och med 30 april 2004 (PPD – renat proteinderivat av tuberkulin; NTM – icke-tuberkulösa mykobakterier; BCG – Bacillus Calmette–Guérin).

Pyrazinamid ges i 2 månader och övriga preparat i 6–9 månader [7, 10]. Problemet med antibiotikaresistens ökar. I Sverige var 2 procent av stammarna multiresistenta år 2009 [3].

Karakteristika vid latent tbc

Latent tbc upptäcks vanligtvis vid miljöundersökning eller vid hälsundersökning av nyinvandrad från land med hög tbc-incidens (≥ 100 fall/100 000 invånare och år) [13, 15]. Symtom på tbc saknas och status är normalt, medan tuberkulin-testet är ≥ 10 mm. Lungröntgen är normal eller kan visa förkalkning efter tidigare primärkomplex [10]. Odlingar inklusive PCR från sputum och ventrikelskölvätska är negativa liksom övriga infektionsprov. Latent tbc smittar inte [16].

PPD-reaktionen måste vägas samman med övriga riskfaktorer [9, 13]. Att tolka PPD-reaktionen är svårt. Ofta krävs kontakt med tbc-kunnig läkare, tex om PPD-reaktionen ökar mellan två miljöundersökningar. Tidigare BCG-vaccination har mindre betydelse vid tolkning av utfallet [10, 17]. I Botswana, där 99,5 procent av barnen BCG-vaccinerats vid födseln, undersöktes barn vid 3–60 månaders ålder, och 79 procent hade negativt PPD-test [18].

Nyfödda och ovaccinerade barn (<6 år) som varit i kontakt med smittsam patient utgör en speciell grupp, där osäkerhet råder om barnet kan ha latent tbc, begynnande tbc eller inte ha smittats. Dessa barn får därför behandling mot latent tbc direkt och tuberkulintestas igen efter 3–4 månader, dvs tills diagnosen kan avfärdas eller bekräftas [10, 19]. PPD-test på barn <3 månader är inte tillförlitligt [10].

Behandling av latent tbc

Barn, ungdomar och unga vuxna med latent tbc erbjuds behandling. Effektiviteten i behandlingen räknas till näst intill 100 procent men är beroende av ålder, följsamhet och resistensmönster samt hur nysmittad patienten är [9, 10]. Barnens svagare immunförsvar, att de nyligen smittats och har en lång kvarvarande livstid motiverar behandling [20]. Eftersom bakterieantalet är litet, sker behandlingen med ett eller två antibiotika. Antingen rekommenderas INH i 6–9 månader eller INH och rifampicin i 3 månader [9, 19–21]. Till vissa ges vitamintillägg med pyridoxin [9, 19].

Hepatit, den allvarligaste biverkan vid INH- och rifampicinbehandling, är ovanlig hos barn. Övergående transaminasstegring kan förekomma, varför leverprov följs under behandling [20]. Enstaka barn kan få huvudvärk och koncentrationsproblem.

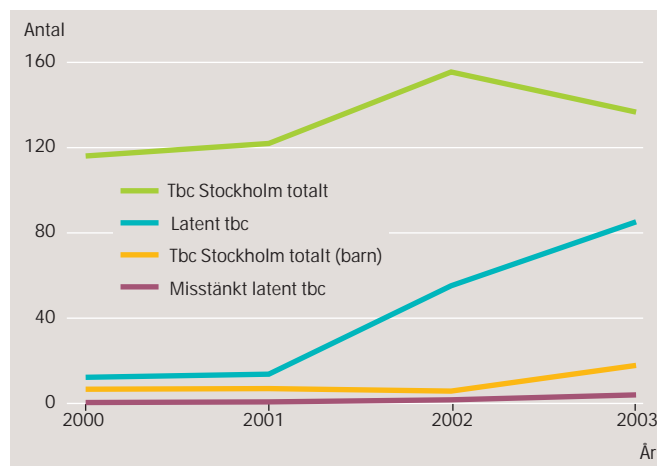
METOD

I södra delen av Stockholm läns landsting bodde år 2003 200 357 barn i åldern 0–17; 23 procent hade utländsk härkomst [22, 23]. Samtliga journaler för barn i åldern 0–17 år som sökte under maj 1999 till och med april 2004 med tuberkulosrelaterad diagnos enligt den internationella sjukdomsklassifikationen ICD10/1997 (A15.9, A16.2, A16.7, A16.9, A17.9, A18.0, A18.2, A18.6, A19.9, A31.8, Y580, Z03.0, Z09.8, Z20.1, Z711, R76.1) identifierades i databasen TakeCare på Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. Data avseende ålder, kön, härkomst, tid för ankomst till Sverige, BCG-vaccination, remittent, orsak till undersökning, smittkälla (index), PPD, lungröntgen, tbc-odlingar, leverprov och behandling registrerades anonymt. Barn med HIV och barn med HIV-positiv förälder exkluderades. Anmälda fall till Smittskyddsinstitutet av tbc hos barn från södra Stockholm under ovanstående tidsperiod identifierades.

Projektet är en kvalitetsgranskning och behövde därför inte prövas av forskningsetisk kommitté.

RESULTAT

Av Figur 1 framgår att 309 barn identifierades med tuberkulosrelaterad diagnos, varav 170 (55 procent) var flickor. Vid



Figur 2. Antal barn med misstänkt latent tuberkulos och med latent tuberkulos 2000–2003 vid Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, samt antal anmälda fall av tuberkulos i Stockholms läns landsting 0–17 år och 0–80 år.

TABELL I. Bakgrundsfaktorer, kliniska symtom och positiv lungröntgen hos barn med misstänkt latent tbc, latent tbc och tbc.

	Misstänkt latent tbc, N = 10, n (%)	Latent tbc, N = 197, n (%)	Tbc, N = 8, n (%)
Kön			
Flickor	7 (70)	108 (55)	6 (75)
Pojkar	3 (30)	89 (45)	2 (25)
Ålder, år			
<1	8 (80)	3 (1,5)	1 (12,5)
1–4	2 (20)	33 (17)	1 (12,5)
5–9		58 (29)	
10–14		77 (39)	5 (62,5)
15–17		26 (13,5)	1 (12,5)
Härkomst			
Sverige	10 (100)	68 (34,5)	2 (25)
Övriga Europa		11 (5,5)	
Asien		63 (32)	
Afrika		49 (25)	6 (75)
Latinamerika		6 (3)	
Smittkälla vid miljöundersökning			
Nära familjemedlem/varav direktpositiv			
mor	3/1	32/18	1/1
far		12/9	
syskon		13/2	1
Släkting/varav direktpositiv	6/4	31/16	1
Bekant/varav direktpositiv	1/1	13/8	2
Skolpersonal/varav direktpositiv		1/1	
BCG-vaccination	5 (50)	133 (66)	1 (12,5)
Kliniska symtom			
Hosta	0	2	4
Feber, nattsvette	0	8	4
Aptitlöshet, viktnedgång	0	5	1
Buksmärtor	0	3	0
Positiv lungröntgen		17 (9)	8 (100)

första besöket var pojkarna mellan 1 månad och 17,2 år (medianålder 9,7 år), medan flickorna var mellan 2 månader och 17,8 år (medianålder 8,4 år). Totalt 132 (43 procent) var födda i Sverige och 173 (56 procent) utanför Norden. För 198 (64 procent) barn var båda föräldrarna av utländsk härkomst, medan för 20 barn bägge föräldrarna var födda i Sverige och 21 barn hade en förälder född i Sverige. Hos 4 barn saknades uppgift om härkomst.

Latent tbc. Latent tbc konstaterades hos 197 av de 309 barnen. Incidensen ökade från 6/100 000 år 2000 till 42/100 000 år 2003 (Figur 2). För bakgrundsfaktorer, kliniska symtom och lungröntgen hänvisas till Tabell I.

Av barnen med latent tbc identifierades 103 (52 procent) via miljöundersökning och 94 (48 procent) via hälsundersökning för nyinvandrad (asyl och anknytning).

Maximal PPD-storlek var 29 mm. Vid första miljöundersökningen visade 33 barn (i åldern 7 månader till 15 år) ingen reaktion på PPD, men testet bedömdes som positivt vid andra undersökningen. Alla barn erbjöds behandling; 1 barn avböjde behandling, 1 barn flyttade utomlands och 8 barn uteblev från uppföljning. Hos 17 barn förelåg problem med behandlingsfölsamhet. Leverpåverkan vid behandling noterades hos 13 barn. Samtligas leverstatus normaliserades efter utsatt behandling.

Misstänkt latent tbc. Behandling gavs direkt till 10 småbarn med misstänkt latent tbc efter närtkontakt med smittsam person (Tabell I). För 5 barn var PPD senare negativt, misstanken

om latent tbc avskrevs och behandlingen utsattes. Hos 3 barn gjordes inte PPD-test, eftersom de nyligen var BCG-vaccinerade, och behandling gavs utan säkerställd diagnos. Ett barn uteblev och ett barn flyttade. Samtliga 10 barn var födda i Sverige med föräldrar från Afrika, Asien eller Östeuropa.

Tbc. Totalt 5 barn diagnostiserades med tbc, och ytterligare 3 barn fortsatte tidigare påbörjad behandling (Tabell I). Av de 8 barnen med tbc identifierades 5 barn via hälsundersökning, 2 via miljöundersökning och 1 vid utredning av symtom; totalt 7 barn hade lung-tbc och 1 barn miliär tbc. De 5 nyinvandrade barnen hade bott kort tid i Sverige, i medeltal 6 månader.

Symtom på tbc saknades hos 3 barn. PPD-storleken varierade från 0 (1 barn) till 23 mm med blåsbildning. Barnet med PPD 0 mm uppvisade senare PPD på 20 mm. Samtliga 8 barn hade växt av Mycobacterium tuberculosis i ventrikelsköljväska. Totalt 2 barn hade växt av pyrazinamidresistent stam, 1 barn INH-resistent stam och 2 barn multiresistent stam. Behandling med rifampicin och INH gav övergående leverpåverkan hos 1 barn och ureastegring hos 1 barn. Behandlingstiden varierade från 6 till 14,5 månader.

Avskriven tbc-misstanke. Hos 94 barn som remitterades kunde diagnosen latent tbc/tbc avskrivas (Figur 1). Av de 61 barn som genomgick miljöundersökning var inga smittade, trots att smittkällan i 30 procent utgjordes av direktpositiv tbc i barnets närhet (far, släkting, god vän till familjen). För 27 barn var PPD positivt, men barnen bedömdes ej ha latent tbc. Totalt 6 barn remitterades på grund av förstörd körtel efter

BCG-vaccination, dubbelvaccination med BCG, körtel med icke-tuberkulösa mykobakterier (NTM-adenit) samt för kontroll efter tidigare tbc-behandling.

Remittent och remissorsak. Remitterande instans var i 32 procent infektionsklinik, 27 procent skolhälsovård, 11 procent barnklinik, 9 procent lungklinik, 6 procent vårdcentral, 0,9 procent barnvårdscentral, 0,3 procent öronklinik och 0,3 procent sökte själva akut. För 14 procent saknades uppgift.

Skolhälsovärden remitterade främst med anledning av PPD-reaktion vid hälsoundersökning av nyinvandrat barn från högendemiskt område, medan infektions- och lungklinik remitterade för miljöundersökning kring ett konstaterat eller misstänkt tbc-fall.

DISKUSSION

I den här undersökningen var tbc hos barn ovanlig, medan incidensen för latent tbc var betydligt högre och ökande (från 6/100 000 till 42/100 000). Flickor och pojkar drabbades lika. Nästan lika många identifierades via miljöundersökning som vid hälsoundersökning av nyinvandrad.

Incidensen av latent tbc hos barn var betydligt lägre i en studie från Wales, 3/100 000 år 1996–2003 [24]. Den högre incidensen i vår studie kan bero på våra rutiner att hälsoundersöka även nyinvandrade barn samt skillnader i rutiner kring miljöundersökning. Rapporter om förekomst av latent tbc hos barn berör vanligtvis resultat av miljöundersökningar men inte som i vår studie resultat av hälsoundersökningar av nyinvandrade barn.

I vår studie identifierades 5 av 8 barn med tbc via hälsoundersökning för nyinvandrad, vilket styrker behovet av denna. Totalt 3 av barnen med tbc saknade symtom trots lunginfiltrat, vilket är ett observandum och överensstämmer med en schweizisk studie av nyinvandrade vuxna [25]. Detta styrker ytterligare vikten av hälsoundersökning vid invandring från högendemiskt land, speciellt som incidensen för tbc hos utlandsfödda är jämförbar med ursprungslandets incidens [9].

Under studieperioden anmäldes i Stockholm totalt 50 barn med tbc (Figur 2).

I Stockholms läns landsting var år 2009 45 procent av tbc-fallen unga vuxna, varav 94 procent utlandsfödda [Mats Perger, Smittskydd Stockholm, pers medd; 2010]. Majoriteten av barnen var utlandsfödda eller hade utlandsfödda föräldrar. Liknande erfarenhet har man från Frankrike, USA och Kanada [26, 27].

Vår studie visar att hälsoundersökning av nyinvandrad identifierar både aktiv tbc och latent tbc. Om ett barn bedöms ha latent tbc efter hälsoundersökning utreds vuxna närkontakter samt syskon. De senaste åren har två föräldrar fått diagnosen tbc på detta sätt (varav en gravid mor) på Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Hudinge.

En viktig anledning att behandla infekterade barn är att de utgör en framtida reservoar för tbc. I en Cochrane-analys behövde 9 högriskpatienter med latent tbc behandlas för att hindra 1 fall av tbc. Behandling av barn med latent tbc bedömdes i en studie ge 30-årigt skydd mot insjuknande. Familjekontakter och nyligen smittade bedömdes ha mest skydd av behandling, och dessa kriterier stämmer för barn [28]. Socialstyrelsen rekommenderar behandling av latent tbc för vissa grupper [13].

Incidensen för barn med latent tbc var ökande i denna undersökning. Orsaken kan till viss del vara förändrad diagnostik men även att fler barn miljöundersökts och att invandringen under perioden ökat och att fler barn därför hälsoundersökts.

Sammanfattningsvis är tbc en ovanlig men allvarlig sjukdom hos barn. Att diagnostisera latent tbc är viktigt inte bara för att förhindra att barnet insjuknar senare utan även för att upptäcka aktiv tbc i barnets omgivning. Vår studie visar att latent tbc är ett ökande pediatrikt hälsoproblem.

Att genomföra miljöundersökningar vid tbc är en gammal beprövad rutin, men vi vill med vår studie uppmärksamma behovet av en noggrann hälsoundersökning för alla nyinvandrade barn från högendemiska länder.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- World Health Organization. Global tuberculosis control – epidemiology, strategy, financing; WHO report 2009. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009 [citerat 22 sept 2010]. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/index.html
- World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
- Bennet R, Eriksson M. Positiv tuberkulinreaktion hos barn: från livförsäkring till tickande bomb. Latent tuberkulos bör behandlas för att minska risken för aktiv sjukdom. Läkartidningen. 2004; 101:1604–8.
- Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2002;347:1860–6.
- Starke JR. Tuberculosis. In: Jensen HB, Baltimore RS, editors. Pediatric infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002. p. 396–419.
- Gillman A, Berggren I, Bergström SE, Wahlgren H, Bennet R. Primary tuberculosis infection in 35 children at a Swedish day care center. Pediatr Infect Dis J. 2008;27: 1078–82.
- American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Crit Care Med. 2000;161:221–47.
- American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 680–701.
- Romanus V. Tuberkulos. I: Ekdahl K, Giesecke J, redaktörer. Smittskyddsboken. Studentlitteratur; 2003. p. 377–88.
- Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos. Hälsokontroll, smittspårning och vaccination. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007.
- Colson PW, Franks J, Sondengam R, Hirsch-Moverman Y, El-Sadr W. Tuberculosis knowledge, attitudes, and beliefs in foreign-born and US-born patients with latent tuberculosis infection. J Immigr Minor Health. 2010;12:859–66.
- Sleiman R, Al-Tannir M, Dakdouki G, Ziade F, Assi NA, Rajab M. Interpretation of the tuberculin skin test in Bacille Calmette-Guérin vaccinated and non-vaccinated children. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(2):134–8.
- Lockman S, Tappero JW, Kenyon TA, Rumisha D, Huebner RE, Bin-kin NJ. Tuberculin reactivity in a pediatric population with a high BCG-vaccination coverage. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(1):23–30.
- Handledgning av flyktingar/invandrade med positivt tuberkulin-test (PPD). Behandling av person med latent tuberkulos infektion. Stockholm: Smittskyddsenheten, Stockholms läns landsting; 2008.
- Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatric Tuberculosis Collaborative group. Pediatrics. 2004;114:1175–201.
- Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006. <http://www.nice.org.uk/CG033>
- Fathoala B, Evans MR, Campbell IA, Sastry J, Alfaham M. Active surveillance for tuberculosis in Wales: 1996–2003. Arch Dis Child. 2006;91:900–4.
- Laifer G, Widmer AF, Simcock M, Bassetti S, Trampuz A, Frei R, et al. TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born residents and native residents. Am J Med. 2007; 120(4):350–6.
- de Pontual L, Hollebecque V, Bessa Z, Camard O, Lachassine E, Muller MH, et al. Childhood tuberculosis in a low-income Paris suburb: lessons from a resurgence brought under control. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(8):976–81.
- Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non HIV-infected persons. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001363.