

TUBERCULOZA ÎN ROMÂNIA

Lungul drum al eradicării versus eliminării TB, de la utopie spre realitate

Cristian Didilescu

Profesor asociat, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

Începând cu anul 2007, România face parte, alături de alte 17 țări (Armenia, Azerbaidjan, Belarus, Bulgaria, Estonia, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Letonia, Lituania, Moldova, România, Federația Rusă, Tadjikistan, Turcia, Turkmenistan, Ucraina și Uzbekistan), din Planul de Stopare a TB în 18 Țări Înalt Prioritare din Regiunea Europeană a OMS, 2007-2015, inițiat de Biroul Regional OMS pentru Europa.

Scopul Parteneriatului Stop TB la nivel mondial este ca până în 2015 să reducă la jumătate prevalența și numărul de decese prin tuberculoză, comparativ cu anul 1990. Parteneriatul Stop TB își propune eliminarea TB ca problemă de sănătate publică până în anul 2050. Eliminarea tuberculozei ca problemă globală de sănătate publică este definită de Stop TB Partnership ca o incidență a bolii tuberculoase de mai puțin de 1 caz la 1 milion de locuitori⁽¹⁾. Problema eliminării versus eradicării tuberculozei nu este însă nouă, iar în România „sensibilizarea” la această idee a survenit după ce eradicarea TB a fost pusă prima dată într-un for internațional, în cadrul Consiliului de conducere al Uniunii Internaționale Contra Tuberculozei de la Istanbul, în 1959. Cu acest prilej, s-a propus să se intervină pe lângă OMS pentru ca eradicarea TB să fie înscrisă în programul său. Ulterior, în 1961, ea a fost discutată la OMS, ajungându-se la concluzia că eradicarea tuberculozei este posibilă, stabilindu-se și un criteriu de definire a noțiunii, pe care Comitetul de experți l-a stabilit ca fiind reducerea prevalenței infecției TB, la vârsta de 14 ani sub 1%⁽²⁾. Nu toată lumea a îmbrățișat integral acest punct de vedere. În SUA, Conferința de la Arden House ce avusese loc în 1959 aprecia deja că termenul de eradicare este prea pretențios, propunându-l pe cel de eliminare, în sensul că, dacă primul impune extirparea radicală a infecției, al doilea ar permite stabilirea unui prag minimal de morbiditate, care conferă acțiunii în ansamblu un caracter mai realist. După Perkins, cei doi termeni ar avea totuși un conținut echivalent⁽³⁾.

În țările blocului ex-sovietic, inclusiv la noi, problema eradicării s-a pus în discuție cu ocazia Conferinței de tuberculoză de la Weimar din 1962. În același an, la cea de a VIII-a Conferință Națională de Tuberculoză (1962), a fost prezentată schema de etapizare generală a eradicării: Etapa I (de pregătire) cuprindea cunoașterea și aprecierea epidemiologică a endemiei, precum și stabilirea și asigurarea bazei materiale; Etapa a II-a era cea de lichidare a tuberculozei ca boală cu extindere în masă, între 1965 și 1975 cu reducerea morbidității sub 50‰, iar Etapa a III-a era de eradicare, în care indicele tuberculinic era redus la vârsta de 14 ani sub 1%⁽⁴⁾. Ulterior, în anul următor, 1963, la a XVII-a Conferință

Internațională de Tuberculoză de la Roma, se pune problema ca atât în țările cu un nivel crescut, cât și în cele în care endemia de tuberculoză este în scădere accentuată, să se realizeze studii pilot pentru stabilirea metodelor și a etapelor de eradicare a tuberculozei⁽⁵⁾. Un an mai târziu, sub auspiciile momentului politic al războiului rece, are loc Consfătuirea reprezentanților țărilor socialiste în problema lichidării tuberculozei ca boală cu răspândire în masă (Varna, 9-11 octombrie, 1964)⁽⁶⁾. În sfârșit, în anul 1965 apărea în țara noastră monografia intitulată „Elemente de combatere și eradicare a tuberculozei” (sub redacția dr. Al. Bulla), rod al contribuției unui număr de 9 personalități în domeniul luptei antituberculoase din țara noastră (formulă de exprimare ce a fost înlocuită în timp cu controlul tuberculozei)⁽⁷⁾. Autorii vedeau lichidarea tuberculozei ca pe un proces de reducere la minimum a răspândirii infecției tuberculoase, stăpânirea fermă a potențialului evolutiv al infecției, limitarea circulației agentului patogen, eliminarea îmbolnăvirilor, un proces care să ducă la lichidarea tuberculozei ca problemă de sănătate publică și apoi la eradicarea ei. Practic, se revenise asupra celor 3 etape amintite, delimitându-se cu mai multă prudență 4 etape principale (de pregătire a raioanelor pilot, de atac, de consolidare și de eradicare). Oricum, acesta era un obiectiv mai realist, dacă se avea în vedere - așa cum arăta și prof. C. Anastasatu la vremea respectivă - „că, pentru marea majoritate a țărilor de pe glob, scopul imediat al luptei împotriva tuberculozei îl constituia scăderea cât mai rapidă a morbidității, mortalității și, în consecință, a infecțiozității tuberculoase”⁽⁸⁾. Astfel, după perioada anilor 1970-1980, când în întreaga lume endemia de tuberculoză a fost într-un real declin (consecință în primul rând a introducerii regimurilor de chimioterapie beneficiind de RMP) a început să se manifeste o micșorare a ratei anuale de descreștere și chiar creșteri ale incidenței tuberculozei într-o serie de țări ce aparțineau zonelor subdezvoltate ale planetei, dar, ceea ce era îngrijorător, și în țări cu potențial socio-economic dezvoltat (un rol nefast important jucându-l infecția HIV/SIDA, consumul de droguri, apariția fenomenului MDR, migrația populației). În 1989, CDC și Consiliul Consultativ pentru eliminarea tuberculozei (ACET), a emis un plan strategic pentru eliminarea tuberculozei în Statele Unite⁽⁹⁾. Dar, la scurt timp, Statele Unite ale Americii au cunoscut o re-emergentă de tuberculoză, urmată de o mobilizare de succes împotriva epidemiei. În România, incidența globală a bolii a avut după anul 1985 o evoluție constant ascendentă, ajungând în anul 2002 la valoarea maximă de 142,2‰⁽¹⁰⁾, iar ideea eradicării TB se estompase cu totul,

fiind considerată de cei mai mulți ca o utopie a anilor '60. În 1993, Organizația Mondială a Sănătății a decretat că tuberculoza a creat o stare de urgență mondială și a invitat toate guvernele să adopte strategia DOTS, adică a tratamentului de scurtă durată sub observație directă, ca fiind mijlocul cel mai eficient de a determina în timp un recul apreciabil al incidenței și mortalității prin tuberculoză^(11,12). Acest fapt a dus la renunțarea pentru moment la ideea posibilității eradicării bolii, luată în considerație într-un număr de țări nord-europene și în America de Nord, și la reorganizarea combaterii tuberculozei prin extinderea implementării strategiei OMS de control al tuberculozei la nivel mondial. În anii următori s-a înregistrat o tendință de stabilizare și chiar de ușoară scădere a valorilor acestui indicator. Incidența anuală a tuberculozei în România a scăzut și ea, de la 142‰ în 2002 la 90,5‰ în 2010⁽¹³⁾.

Deoarece natura acestei boli s-a schimbat pe parcursul timpului, ACET a reevaluat planul inițial, la aceasta adăugându-se și recomandările făcute de CDC și International Task Force for Disease Eradication, considerându-se că eforturile existente de TB-control trebuie să fie susținute și îmbunătățite, fiind necesare metode noi și rapide de diagnostic, tratament scurt și la costuri mai mici, precum și un grad mai ridicat de prevenție, cu precădere în rândul grupelor la risc, inclusiv un vaccin nou, urmând să fie dezvoltat și aplicat. Suportul pentru aceste eforturi ar fi trebuit să includă stabilirea de noi parteneriate^(14,15). În 1999, ACET reevaluează din nou obstacolele și oportunitățile legate de eliminarea TB⁽¹⁶⁾. Strategia actuală a CDC privind eliminarea TB este structurată în jurul a șase ținte:

I. Menținerea controlului TB. Menținerea declinului incidenței tuberculozei prin diagnosticarea la timp a TB activă, tratamentul și gestionarea adecvată a persoanelor cu boală activă, investigarea, evaluarea corespunzătoare și tratamentul contactilor cazurilor infecțioase, prevenirea transmiterii prin controlul infecțiilor;

II. Accelerarea declinului infecției spre eliminarea TB prin testări țintite și tratamentul persoanelor cu infecție TB latentă, regionalizarea adecvată a activităților de control al tuberculozei, recunoașterea rapidă a transmiterii TB folosind metode de amprentare ADN și obținerea unui răspuns rapid în intervenția din focar;

III. Elaborarea și evaluarea de noi instrumente de diagnostic, tratament și prevenire a TB;

IV. Reducerea costurilor globale de TB. Creșterea implicării Statelor Unite în activități internaționale de control al TB;

V. Mobilizarea și susținerea sprijinului opiniei publice. Mobilizarea și susținerea sprijinului pentru eliminarea TB prin implicarea liderilor politici și de opinie, furnizorilor de servicii medicale, comunităților afectate și a publicului care să pună în aplicare o campanie de comunicare cuprinzătoare, ce sprijină eliminarea TB și asigură dezvoltarea și livrarea de mesaje eficiente de eliminare a TB. Îmbunătățirea metodelor de monitorizare și evaluare a planului și strategiilor;

VI. Urmărirea evoluției. Monitorizarea progresului spre atingerea scopului de a elimina TB și, în mod regulat, un raport privind progresele privind toate obiectivele⁽¹⁷⁾.

Rămânând în „zonă” și mai aproape de anii noștri (2005), Agenția de Sănătate Publică din Canada prin Programul de Prevenire și Control al Tuberculozei, conducătorul federal al acțiunilor, și-a propus ca obiectiv reducerea ratei incidenței TB la 3,6‰ până în anul 2015, fiind responsabilă de ges-

tionarea globală a Prevenirii și Controlului TB în Canada și de finalizarea în anul acesta (2011) a Strategiei de atingere a obiectivului propus⁽¹⁸⁾.

În Europa, L. Clancy și col. (1991) oferă un ghid pentru elaborarea de planuri naționale în vederea eliminării tuberculozei, în care strategiile considerate eficiente sunt legate de:

1. Directa responsabilitate a guvernului pentru diagnosticul, tratamentul și prevenirea tuberculozei (guvernul este responsabil prin lege);

2. Întreținerea/dezvoltarea sistemului de supraveghere a bolii și monitorizarea programului;

3. Disponibilitatea de personal specializat în tuberculoză la nivel regional și provincial. Privind cercetarea, autorii recomandă urmărirea și sprijinirea, înainte de toate, a cercetării în domeniul mycobacteriilor⁽¹⁹⁾.

Tala E. și Koki A. (acesta din urmă fiind la acea vreme autoritatea supremă pentru TB din OMS) consideră, într-un număr din ERJ al aceluiași an 1991, că pentru programele de eliminare și de control ale TB există două așteptări cruciale: o rată înaltă de vindecare și o rată înaltă de detecție, în această ordine⁽²⁰⁾.

Mai târziu, un grup de lucru al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), Uniunii Internaționale Împotriva Tuberculozei și Bolilor Pulmonare (IUATLD) și Asociației Regale a Tuberculozei din Olanda (KNCV) au elaborat un nou cadru pentru țările cu incidență scăzută, ce se bazează pe concepte și definiții în concordanță cu cele ale recomandărilor anterioare ale grupurilor de lucru ale OMS/IUATLD (Wolfheze, 1997).

În țările cu incidență scăzută, un spectru mai larg de intervenții este disponibil și fezabil, incluzând:

1) o abordare generală pentru tuberculoză, care asigură detectarea rapidă și tratarea tuturor cazurilor, prevenirea deceselor inutile;

2) o strategie de control de ansamblu, care vizează reducerea incidenței tuberculozei infecție (risc-grup de gestionare și de prevenire a transmiterii infecției instituționale);

3) o strategie de eliminare a tuberculozei, care vizează reducerea prevalenței infecției tuberculoase (de gestionare a epidemiei și furnizarea de terapie preventivă pentru grupuri specificate și persoane fizice).

Implicarea Guvernului și angajamentul sectorului privat în vederea eliminării, constând în detectarea efectivă în rândul persoanelor simptomatice și celor constituind grupuri speciale, al tratamentului standard al bolii și infecției, accesului la serviciile de diagnostic și tratament al tuberculozei, prevenirii (prin screening și imunizare Bacil Calmette-Guerin în grupuri specifice), monitorizării rezultatelor necesar punerii în aplicare a pachetului de politici recomandat în acest document cadru nou^(21,22).

Forma de TB existentă însă în prezent - cauzată, de regulă, de *Mycobacterium tuberculosis* vehiculat de aer și localizat în plămâni, nu rar MDR sau chiar XDR - ucide anual aproximativ trei milioane de persoane, adică peste 7.000 pe zi. Având în vedere toate cunoștințele și avantajele medicinei moderne, care este motivul pentru care acest „ucigaș” pare atât de greu de învins? Există în prezent, la nivel global, o serie de aspecte socio-organizatorice, care, prin impactul lor, pot să ofere împreună un parțial răspuns la întrebarea de mai sus. Unul îl constituie mobilitatea din prezent a societății. Mijloacele de transport moderne pot face ca o epidemie locală să se răspândească într-un timp foarte scurt pe tot globul. Prin

intermediul călătoriilor aeriene, bolile ucigăse între care și TB - adăpostite într-o persoană contaminată - pot fi transmise, dintr-un loc în oricare alt loc de pe glob, în decurs de câteva ore. Un alt factor care favorizează răspândirea microbilor îl constituie creșterea vertiginoasă a populației lumii, îndeosebi la orașe. O densitate mare a populației oferă condiții ideale pentru răspândirea rapidă a tuberculozei, a gripei și a altor boli vehiculate prin aer. La fel de importante sunt și modificările care au avut loc în comportamentul uman. Răspândirea bolii SIDA constituie doar un singur exemplu în acest sens, impactul nefERICIT asupra endemiei TB din multe țări fiind semnificativ. Bolnavii contribuie și ei la agravarea problemei TB, atunci când nu respectă până la capăt tratamentul cu antituberculoase prescris de doctor. De îndată ce se simt mai bine, ei încetează să mai ia medicamentele⁽²³⁾. Ajungând la problema spinoasă a finanțării activităților anti-TB din foarte multe țări, ne oprim la problema aflată în discuție. Programele concepute în scopul eliminării TB au stârnit, într-o măsură mai mare sau mai mică, interesul realizării de parteneriate, dispuse a se implica în atingerea țintelor. Există o serie de „modele” în acest sens. Astfel, într-un Comunicat de presă (23 martie 2011), Asociația Americană a Plămânilor recunoaște Ziua mondială a tuberculozei prin evidențierea proiectelor-cheie de cercetare și de eradicare a tuberculozei (TB). Începând cu anul 2002, Asociația Americană a Plămânilor a sprijinit finanțarea cercetării TB, cu mai mult de 2,2 milioane dolari⁽²⁴⁾. De proiecte finanțate de Fondul global de Luptă Împotriva HIV/SIDA, Tuberculozei și Malariei, înființat la inițiativa Secretarului General ONU încă din anul 2001 și reprezentând unul dintre cele mai performante și eficiente mecanisme de intervenție pentru limitarea celor trei maladii, au beneficiat multe țări, printre care și România, începând din 2003. Lumea fără TB (WWTB) este o societate non-profit limitat de garantare, organizație de caritate înregistrată în Marea Britanie (2007), a cărei misiune este de a realiza eradicarea tuberculozei până în 2050, prin sprijinirea cercetării clinice pentru identificarea de regimuri de tratament sigure și eficiente de durată foarte scurtă (3 luni), folosind doar medicamentele existente, la prețuri accesibile.

Tratamentul recomandat de OMS constă din patru medicamente pentru primele două luni, urmat de două dintre aceste medicamente pentru încă patru luni. Conform WWTB, există dovezi care sugerează că, prin creșterea dozei unuia din aceste patru medicamente, rifampicina, timpul de șase luni al tratamentului tuberculozei ar putea fi redus cu până la jumătate. Cu toate acestea, siguranța legată de o creștere a dozei trebuie să fie demonstrată printr-un studiu clinic. WWTB plănuiește să colaboreze în vederea misiunii sale de eradicare a tuberculozei până în 2050 în trei moduri principale:

1. Prin publicarea studiilor clinice, WWTB își propune să lucreze pentru a stabili regimuri viabile mult mai scurte de tratament pentru TB decât standardul actual de șase luni sau, mai mult, abordând consumul de droguri existente în combinații noi și/sau dozaje mai mari.

2. Prin colaborarea cu ministerele guvernamentale de sănătate din țările afectate, WWTB sporind capacitatea acestora de a stabili și de a gestiona programele anti-TB cu succes.

3. Găzduirea de întâlniri internaționale cu reprezentanți ai diverselor țări geografice, urmând a fi construite legături în cadrul unei rețele internaționale de practicieni și manageri de program. WWTB intenționează să lucreze cu o varietate de organizații și instituții doritoare să colaboreze în vederea eradicării globale a TB, asigurarea suportului financiar al întregului proiect fiind o preocupantă majoră⁽²⁵⁾.

Recent, s-a dezvoltat un test care măsoară eliberarea de IFN- γ (Interferon gamma releasing assay-IGRA). Acesta are ca principiu faptul că celule T sensibilizate anterior la antigene TB produc niveluri înalte de INF- γ când are loc o nouă expunere la antigenele micobacteriene. Există două teste IGRA disponibile: Quantiferon TB Gold (Cellestis) și T-SPOT. TB (Oxford Immunotec).

Noul test sangvin poate îmbunătăți performanța testului tuberculinic, însă validarea lui este dificilă din cauza lipsei unui standard diagnostic (gold standard) pentru infecția tuberculoasă latentă⁽²⁶⁾. Nerecomandat a fi efectuat de rutină în țara noastră, costul testului variază în jurul a 200 de lei.

Reputatul specialist britanic R. Smith, precum și Jerald Sadoff, președintele Aeras Global TB Vaccine Foundation, au avertizat că scopul Parteneriatului Stop TB de eradicare a bolii până în 2050 va fi imposibil de atins fără un vaccin nou. Nu este însă mai puțin adevărat că pentru prima dată după mai bine de 80 de ani de folosire a BCG, cu considerabile eforturi financiare din partea OMS, evaluările noilor vaccinuri candidate la oameni, chiar dacă aflate în faza a II-a a trialurilor, sunt disponibile, incluzând virusul vaccinului recombinant^(27,28).

Revenind la cele consemnate inițial, trebuie subliniat că Mesajul din partea Parteneriatului Stop TB emis cu prilejul Zilei Mondiale a TB 2011 se dorește a fi un apel foarte elocvent asupra modului în care trebuie privită tuberculoza: „În secolul XXI, nimeni nu trebuie să moară de tuberculoză! În fiecare an, programele TB din întreaga lume salvează milioane de vieți. Putem face mai mult decât atât: să luăm poziție începând de astăzi, pentru ca mâine să avem zero decese cauzate de tuberculoză”. Mesajul este direcționat către:

- necesitatea unui plan mai ambițios în domeniul cercetării (cu viză diagnosticul rapid, noi medicamente MDR și un vaccin sigur și eficient);

- accesibilitatea tuturor la programe anti-TB (diagnostic și tratament corespunzător care necesită laboratoare modernizate, accesul la medicamente de bună calitate și mobilizarea tuturor resurselor);

- diagnosticarea corectă și tratarea tuturor persoanelor care suferă de MDR-TB (până în anul 2015);

- testarea HIV a tuturor pacienților TB și controlul TB al persoanelor seropozitive cu asigurarea tratamentului preventiv anti-TB al celor infectați HIV, până în 2015 numărul persoanelor care mor din cauza TB/HIV trebuind să fie redus la jumătate⁽¹⁾.

Foarte clar! Probabil că până în 2050, așa cum se prezintă distribuția actuală a TB în lume, vor fi totuși destule zone de pe planetă care să fi eliminat TB ca problemă de sănătate publică. Dacă va și eradicată, la fel de bine!

Bibliografie

1. <http://www.stoptb.org/globalplan/>.
2. Anastasatu C. Problema eradicării tuberculozei, *Fiziologia* vol. XIV, 5,1965[:385-398.
3. Perkins J.E. The eradication of tuberculosis in different countries according to existing conditions. *Bull.Int Un Tuberc.*,1962,Vol..32 nr.2:660-662.
4. ***vol. „A-VIII-a Conferință Națională de Tuberculoză, 1962”.
5. ***„A XVII-a Conferință Internațională de Tuberculoză de la Roma”, în *Culegere de materiale documentare și metodologice*, editat de Institutul Clinic de Fiziologie, București; 1963:99.
6. ***Consfătuirea reprezentanților țărilor socialiste în problema lichidării tuberculozei ca boală cu răspândire în masă, în *Culegere de materiale documentare și metodologice*, editat de Institutul Clinic de Fiziologie, București; 1965:95-100.
7. Bulla Al. (sub redacția). *Elemente de combatere și eradicare a tuberculozei*, Ed. Medicală, București; 1965: 14.
8. Anastasatu C. *Profilaxia tuberculozei în Fiziologie* (coordonator Bumbăcescu N.), Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1969:206.
9. ***A Strategic Plan for the Elimination of Tuberculosis in the United States *MMWR* 38(S-3); 1-25. Publication date: 04/21/1989.
10. Marica C., Didilescu C., Brănară-Gheorghiu Manuela, Nicolaescu O., Buceanu M. *Controlul Tuberculozei în Practica Medicului de Familie*, Ed.: Centrul pentru Politici și Servicii de Sănătate, București, 2008:17.
11. ***Organisation Mondiale de la Santé. *Principes généraux d'une lutte antituberculeuse efficace*. Genève. Organisation mondiale de la Santé, 1994. Document non publié WHO/TB/99.270.
12. ***Organisation Mondiale de la Santé. *DOTS: un guide pour comprendre la stratégie DOTS contre la tuberculose* recomandée par l'OMS Geneve, 1999. WHO/CDS/CPC/TB/99. 270.
13. ***CPSS-PNCT. *Date privind evoluția endemei TB din România, oficializate în materialele Conferinței de Presă ce a fost organizată cu prilejul zilei de 24 martie 2010*.
14. Office of Technology Assessment. *The continuing challenge of tuberculosis*. Washington, DC: US Congress, Office of Technology Assessment, 1993:2. Publication no. OTA-H-574.
15. CDC. *Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication*. *MMWR* 1993; 42 (No. RR-16):19.
16. *Tuberculosis Elimination Revisited: Obstacles, Opportunities, and a Renewed Commitment - Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET), Recommendations and Reports*. 1999; 48 (RR-9):7.
17. *CDC's Response to ending Neglect: The Elimination of Tuberculosis in the United States*. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA: US, Department of Health and Human Services, CDC 2002.
18. ****Canadian Tuberculosis Standards, 6th Edition*, Editors Richard Long of, MD, University of Alberta, Edward Ellis, MD, Public Health Agency of Canada; 2007.
19. Clancy L., Rieder H.L., Enarson D.A., Spinaci S. *Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries*. *Eur Respir J* 1991; 4:1288-1295.
20. Tala E., Kochi A. *Elimination of tuberculosis from Europe and the world*. *Eur Respir J* 1991; 4:1159-1160.
21. Veen J., Raviglione M., Rieder H.L. et al. *Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organisation (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients*. *Eur Respir J* 1998; 12:505-510.
22. ****European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group*. *Eur Respir J*. 2002 Apr; 19(4):765-75.
23. www.weblog.ro weblog.
24. ****American Lung Association Highlights Current Efforts to Eradicate TB* March 23, 2011-presswire (www.lungusa.org/lung_disease/tuberculosis).
25. <http://worldwithouttb.org>.
26. *Canadian Tuberculosis Standards, 6th Edition*, Editors: R. Long, Ellis E., 2007:388-404.
27. Smith R. *Eradicarea a tuberculozei până în 2050, imposibilă fără vaccin nou*, *BMJ* 2009; 338: b129.1
28. Beresford B., Sadoff J.C. *Update on research and development pipeline: tuberculosis vaccines*. *Clin Infect Dis* 2010 May 15; 50 Suppl 3: S178-83.